



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O PAPEL DO HPV NO CARCINOMA ESPINOCELULAR DA CAVIDADE ORAL E OROFARINGE

Trabalho submetido por
Daniela Soares Cardozo da Silva
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

junho de 2016



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O PAPEL DO HPV NO CARCINOMA ESPINOCELULAR DA CAVIDADE ORAL E OROFARINGE

Trabalho submetido por
Daniela Soares Cardozo da Silva
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Dr. Jorge Rosa Santos

junho de 2016

Agradecimentos

Quero agradecer ao Dr. Jorge Rosa Santos pela sua disponibilidade e conhecimentos transmitidos.

Aos meus pais por todo o esforço que fizeram para me proporcionarem uma educação superior, pelo apoio e amor incondicional.

Às minhas colegas e amigas por todo o apoio e amizade.

Resumo

O Papilomavirus Humano é comumente associado a cancro do colo do útero. Contudo, este vírus também pode estar associado ao cancro da cabeça e pescoço.

Com o número crescente de casos de carcinomas espinocelulares HPV-positivo, há que perceber o papel do vírus na carcinogénese e quais são as implicações clínicas deste subgrupo de carcinoma espinocelular, já que os carcinomas HPV-positivo e os carcinomas HPV-negativo apresentam características moleculares e clínicas distintas. O cancro associado ao HPV destaca-se principalmente por afetar indivíduos mais jovens; estar relacionado com comportamentos sexuais (e não com tabaco e álcool) e por ter melhor prognóstico.

Os médicos dentistas, como profissionais de saúde, devem compreender o papel do HPV no carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço e quais são as características epidemiológicas e clínicas, não só para poder fazer um melhor diagnóstico diferencial, mas também para educar os seus pacientes e esclarecer as dúvidas que estes possam ter.

Palavras-chave: carcinoma espinocelular, HPV, orofaringe, cavidade oral.

Abstract

The Human Papillomavirus is commonly associated with cervix cancer. However, this virus can also be associated with head and neck cancer.

With the rising number of cases of squamous cell carcinoma HPV-positive, there is the need to understand the virus' role in carcinogenesis and what are the clinical implications of this squamous cell carcinoma subgroup, as the HPV-positive carcinomas and the HPV-negative carcinomas show distinct molecular and clinical characteristics. The cancer HPV-associated stands out mainly for affecting younger individuals; for being related with sexual behaviours (and not tobacco and alcohol) and for having a better prognosis.

Dentists, as healthcare professionals, need to understand the role of HPV in the head and neck squamous cell carcinoma and what are the epidemiologic and clinical characteristics, not only to be able to make a better differential diagnosis, but also to educate their patients and clarify any doubts they may have.

Keywords: squamous cell carcinoma, HPV, oropharynx, oral cavity.

概要

ヒトパピローマウイルスは、総合的に子宮頸癌とはもちろん、頭頸部癌と関連している。HPV 陽性の扁平上皮癌の症例数が増加しているなか、HPV 系癌の陰陽によって、分子および臨床的特徴異なり、発癌におけるウイルスの役割や、この扁平上皮癌のサブグループの臨床的意義を理解することが重要である。HPVに関連する癌は、主に若年者、そして性的行動（タバコやアルコールではなく）とつながっており、そして予後が良いことが大きな特徴である。歯科医は、ヘルスケアの専門家として、頭頸部扁平上皮癌における HPV の役割、また疫学のおよび臨床的特徴を理解することによって、より良い鑑別診断を行うことはもちろん、患者の教育、患者のあらゆる不安や疑問を晴らすのに重要な道具となる。

Índice

Índice de Figuras.....	13
Índice de Tabelas.....	15
Lista de Abreviaturas.....	17
Introdução.....	19
Desenvolvimento.....	23
HPV.....	23
Transmissão.....	26
Fatores de risco.....	28
Carcinoma HPV-positivo.....	29
Fatores de risco.....	32
Impacto psicossocial.....	33
Métodos de detecção.....	35
Prevenção.....	36
Vacina.....	38
Tratamento.....	42
Prognóstico.....	47
Conclusão.....	51
Bibliografia.....	55

Índice de Figuras

Figura 1 - Organização do genoma do HPV

Figura 2 - Ciclo de infecção do HPV segundo a diferenciação epitelial

Figura 3 - Proposta de história natural do HPV oral

Figura 4 - Modo de ação de agentes bloqueadores de EGFRs

Figura 5 - Esquema representativo das abordagens de tratamento atuais e protocolos projetados com base no prognóstico de cancro orofaríngeo

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Diferenças entre carcinomas espinocelulares HPV-positivo e HPV-negativo da cabeça e pescoço

Lista de Abreviaturas

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

ARN - Ácido Ribonucleico

CCP - Cancro da Cabeça e Pescoço

DST - Doença Sexualmente Transmissível

EGFR - *Epidermal Growth Factor Receptor*

HPV- Papilomavírus Humano

HSV - Herpes Simplex Vírus

ICD - *International Classification of Diseases*

IMRT - *Intensive Modulated Radiation Therapy*

LCR - *Long Control Region*

ORF - *Open Reading Frame*

PCR - *Polymerase Chain Reaction*

RT - Radioterapia

TEP - Tomografia por Emissão de Positrões

VADS - Vias Aerodigestivas Superiores

VEGF - *Vascular Endothelial Growth Factor*

WHO - *World Health Organization*

Introdução

O carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço é o sexto tumor maligno mais prevalente, podendo subdividir-se segundo diversas localizações, como a cavidade oral, orofaringe, laringe e hipofaringe (Leemans, Braakhuis, & Brakenhoff, 2011; Rampias, Sasaki, & Psyrri, 2014).

Devido à sua elevada taxa de mortalidade e morbilidade, representa um sério problema de saúde pública, com impacto não só individual, mas também socioeconómico (Mascolo et al., 2012).

Os principais fatores de risco do cancro da cabeça e pescoço são o tabaco e o álcool, sendo que o consumo de ambos tem um efeito sinérgico. O risco é tanto maior quanto maior for a frequência e quantidade de consumo e há quantos anos se é consumidor de álcool e/ou tabaco. Contudo o risco reduz após cessação tabágica, mas não tão baixo como um não-fumador (King & Agulnik, 2010; Ragin, Modugno, & Gollin, 2007).

Outros fatores de risco que podem estar associados são a má higiene oral e traumatismos crónicos por próteses dentárias mal-adaptadas (Herrero et al., 2003; King & Agulnik, 2010; Orbak, Bayraktar, Kavrut, & Gundogdu, 2005).

Estima-se que mundialmente hajam mais de 457 mil novos casos de cancro da cabeça e pescoço diagnosticados anualmente e mais de 228 mil mortes consequentes de cancro da cabeça e pescoço (International Agency for Research on Cancer [IARC], 2012). Sendo que tem maior prevalência em países da Ásia Meridional e Melanésia (American Cancer Society, 2015).

Em Portugal continental, no ano de 2014, 2.677 pacientes foram internados com neoplasias malignas da cabeça e pescoço, sendo que a localização com mais casos diagnosticados é a laringe (1.173 casos), seguida da língua (535 casos) e da orofaringe (374 casos) (Direção-Geral da Saúde [DGS], 2016).

A incidência é maior em indivíduos com mais de 60 anos, apesar de o risco de cancro aumentar a partir dos 40 anos. Há também uma maior incidência em indivíduos de raça negra, comparativamente a indivíduos de raça caucasiana, e uma incidência duas vezes maior em homens que em mulheres (Chambers et al., 2005; King & Agulnik, 2010).

Tumores da cabeça e pescoço podem ser assintomáticos, mas também podem apresentar uma série de sinais e sintomas que podem variar dependendo da localização anatómica do tumor. Estes podem incluir alteração da voz/rouquidão; surgimento de lesões brancas ou vermelhas não dolorosas na gengiva, palato, língua ou pavimento da boca; dificuldade ou dor ao mastigar, deglutir ou respirar; tumefação indolor na boca ou pescoço; aparecimento de sangue na saliva; epistaxes recorrentes, entre outros (Chambers et al., 2005).

Os casos de cancro das vias aerodigestivas superiores (VADS) apresentam outros desafios que outros cancros não têm, como a desfiguração e disfunção consequentes do

crescimento tumoral e/ou do tratamento oncológico, levando a uma diminuição da qualidade de vida e a uma disfunção psicossocial, consequentemente (Semple, Sullivan, Dunwoody, & Kernohan, 2004).

Este subtipo de cancro requer um tratamento e reabilitação multidisciplinar, englobando médicos oncologistas, cirurgiões maxilo-faciais, médicos dentistas, terapeutas da fala, fisioterapeutas, nutricionistas e psicólogos (Chambers et al., 2005; Varkey, Liu, & Tan, 2010).

Apesar de os principais fatores de risco muitas vezes associados ao cancro da cabeça e pescoço serem o tabagismo e o consumo de álcool, há um subgrupo de carcinomas espinocelulares que é causado por infeção pelo papilomavírus humano (HPV) (Leemans et al., 2011).

Com as campanhas de sensibilização e medidas antitabágicas desenvolvidas nos últimos anos, o número de fumadores tem vindo a diminuir e, por consequência, também o número de casos de cancro oral de etiologia tabágica (King & Agulnik, 2010). Contudo, o número de casos de cancro oral causado por infeção pelo HPV tem vindo a aumentar (Benson, Li, Eisele, & Fakhry, 2014; Chaturvedi et al., 2013). Sendo que, atualmente, cerca de 20% a 60% dos carcinomas espinocelulares são HPV-positivo (Herrero, Conzález, & Markowitz, 2015; Mirghani, Amen, Moreau, & St-Guily, 2015).

Assim, podemos dividir os carcinomas espinocelulares da cabeça e pescoço em dois subgrupos: carcinomas HPV-negativo e carcinomas HPV-positivo, uma vez que estes dois subgrupos têm fatores de risco, oncogénese e prognósticos distintos (Gillison et al., 2008; Mirghani et al., 2015; Syrjanen, 2010).

Segundo a revisão de Leemans et al. (2011), enquanto que os carcinomas HPV-negativo estão associados ao tabagismo e consumo excessivo de álcool, a uma faixa etária acima dos 60 anos e a um mau prognóstico, os carcinomas HPV-positivo estão associados a uma faixa etária abaixo dos 60 anos e a um prognóstico mais favorável.

Tipicamente, um paciente com carcinoma HPV-positivo apresenta uma série de características individuais, tais como ser de raça caucasiana, não fumador, não consumidor de álcool, de meia-idade (40-59 anos), com historial de múltiplos/as parceiros/as sexuais, e estatuto socio-económico elevado (Benson et al., 2014; Dahlstrom et al., 2015; Pytynia, Dahlstrom, & Sturgis, 2014). Porém, outros autores associam este tipo de carcinoma a um estatuto socio-económico baixo (Mathur, Conway, Worlledge-Andrew, Macpherson, & Ross, 2015; Orosco et al., 2016).

Contudo, os pacientes com carcinoma HPV-positivo que sejam fumadores têm pior prognóstico, uma vez que há maior possibilidade de recorrência local ou metástases à distância (Gillison et al., 2012).

O HPV é um vírus pequeno de ADN circular, com um genoma de 8000 pares de base (Rampias et al., 2014). Este infecta as células basais do epitélio, no núcleo das quais o

vírus se replica, aproveitando os mecanismos de replicação dessas células (Marklund & Hammarstedt, 2010).

Até hoje já foram identificados mais de 150 tipos de HPV (Chung, Bagheri, & D'Souza, 2014), sendo que o HPV-16 é responsável pela grande maioria dos carcinomas HPV-positivo das VADS (Chung et al., 2014; Kaminagakura et al., 2012; Saulle et al., 2015).

O cancro de etiologia por HPV é caracterizado pela elevada instabilidade genómica, devido à desregulação do controlo do ciclo da célula provocada pelas oncoproteínas E6 e E7 que vão interagir com as proteínas supressoras tumorais p53 e pRb, respetivamente (Mascolo et al., 2012).

A associação de verrugas cutâneas e genitais com infeção viral foi descrita no final do século XIX, sendo que nessa altura pensava-se que todas as manifestações verrucosas eram causadas por um único vírus, conhecido como “human wart virus”, que mais tarde, nos anos 60 do século XX, passou a ser incluído na família “human papova virus”. Foi a partir dos anos 70 que ocorreu maiores avanços no campo de investigação do HPV, sendo que foi por essa altura que o HPV foi pela primeira vez apresentado como potencial causador de cancro do colo do útero. Mais tarde, nessa mesma década, foi sugerido que o carcinoma de células escamosas da laringe e esófago também pudesse ser causado por HPV, com base em comparações de características morfológicas e deteção de antigénios de HPV por imunohistoquímica. Com os avanços nas técnicas de clonagem molecular, nos anos 80 foi possível isolar um tipo de HPV, o HPV-16. Mais tarde, em 1983, o HPV foi associado, pela primeira vez, ao carcinoma de células escamosas da cavidade oral (Syrjanen & Syrjanen, 2008). Tendo também a observação de semelhanças clínicas entre os carcinomas associados ao HPV do colo do útero e das VADS contribuído para essa associação (Martín-Hernán, Sánchez-Hernández, Cano, Campo, & del Romero, 2013).

Contudo, a história natural e oncogénese do HPV na cavidade oral e orofaringe ainda hoje não são bem conhecidas (Chung et al., 2014; Marklund & Hammarstedt, 2011).

A infeção genital por HPV é significativamente mais comum que a infeção oral, sendo que a história natural da infeção genital é já bem compreendida. Assim sendo, utiliza-se o que já é conhecido da infeção genital como modelo de comparação para a compreensão da história natural do HPV oral (Fakhry & D'Souza, 2013).

A exposição ao HPV é bastante comum, sendo que se estima que 65 a 100% dos adultos sexualmente ativos tenham tido contato com o HPV em alguma altura da sua vida por via oral ou ano-genital (Pytynia et al., 2014), sendo que a infeção oral é menos comum que a infeção ano-genital, tanto no sexo feminino como no sexo masculino, apesar de a infeção ano-genital no sexo masculino seja ainda pouco estudada (Rettig, Kiess, & Fakhry, 2015).

Na maior parte dos casos, a infeção por HPV resolve-se espontaneamente ao fim de 1 a 2 anos, nunca chegando a desenvolver qualquer tipo de sintomas (Brouwer, Elsenberg,

Carey, & Meza, 2015; Pytynia et al., 2014). Porém, algumas infecções por HPV de alto risco podem persistir durante décadas, o que pode resultar em oncogênese (Brouwer et al., 2015; Rampias et al., 2014; Rettig et al., 2015).

Os indivíduos infectados por HPV têm o dobro do risco de desenvolverem carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço (Saulle et al., 2015).

Nos últimos 30 anos tem-se verificado um aumento da incidência de carcinoma HPV-positivo na orofaringe, e este aumento verifica-se mais em homens e numa faixa etária mais jovem (Chaturvedi et al., 2011; Chaturvedi et al., 2013).

Há a possibilidade de redução da incidência de tumores associados ao HPV através de vacinação profilática, contudo essa é uma temática que ainda levanta várias questões (Takes et al., 2015).

Os médicos dentistas, como profissionais de saúde, devem compreender o papel do HPV no carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço e quais são as características epidemiológicas e clínicas, não só para poder fazer um melhor diagnóstico diferencial, mas também para educar os seus pacientes e esclarecer as dúvidas que estes possam ter (Chattopadhyay, Weatherspoon, & Pinto, 2015).

Desenvolvimento

HPV

O papilomavírus humano é um vírus de ADN circular, de cadeia dupla, sem invólucro (Chung et al., 2014), que infeta células epiteliais (Rautava & Syrjanen, 2012), sendo que pode ser classificado consoante o tecido infetado: mucoso ou cutâneo (Rautava & Syrjanen, 2012).

Outra classificação utilizada é a divisão entre “baixo risco” e “alto risco”. Os vírus de baixo risco incluem HPV do tipo 6 e 11 e estão associados a lesões benignas (como verrugas) cutâneas, genitais e anais em ambos os sexos; os de alto risco incluem HPV do tipo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 e 58, e estes podem causar lesões potencialmente malignas ou lesões malignas, também em ambos os sexos (Chung et al., 2014; Saulle et al. 2015).

O genoma do papilomavírus humano pode ser dividido em 3 regiões, sendo elas: a região longa de controlo (LCR) que é não-codificante, contendo a origem da replicação viral e elementos de regulação da transcrição, sendo a região do genoma viral com maior grau de variabilidade; a região *early* (precoce) que codifica proteínas – E1, E2, E4, E5, E6 e E7 – que desempenham funções na replicação viral e transformação celular; e a região *late* (tardia) que codifica proteínas estruturais do vírus – L1 e L2 (Rampias et al., 2014).

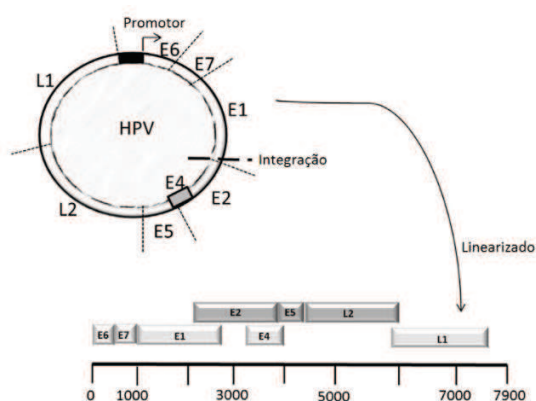


Figura 1 - Organização do genoma do HPV.

(Adaptado de Rampias et al., 2014)

Os tipos de HPV são estabelecidos segundo a variabilidade na sequência do gene L1, uma vez que este é o gene com maior nível de conservação quando comparado com os restantes genes do genoma viral (Rautava & Syrjanen, 2012).

As regiões que codificam as proteínas virais – também conhecidas como fases de leitura aberta ou *open reading frame* (ORF) – estão restritas a uma única cadeia da cadeia dupla de ADN, querendo dizer que apenas uma das cadeias do vírus é transcrita em ARN mensageiro (Rampias et al., 2014; Rautava & Syrjanen, 2012).

A infecção por HPV inicia-se quando uma partícula viral entra nas células basais indiferenciadas do epitélio, após trauma ou erosão do mesmo. Como as células basais têm uma elevada capacidade de proliferação, o vírus utiliza os mecanismos de replicação da célula hospedeira para replicar o ADN viral. No núcleo das células basais, o ADN viral é replicado inicialmente em baixo número – 10 cópias por célula, aproximadamente – e apenas os genes precoces são transcritos (Oliveira, Soares, Pinto, & Costa, 2003; Rampias et al., 2014; Rautava & Syrjanen, 2012). Os genes precoces codificam tanto proteínas de regulação como oncoproteínas (Rampias et al., 2014).

As células basais diferenciam-se conforme se vão deslocando da membrana basal para a superfície epitelial, o que significa que já não sintetizam ADN. No entanto, o vírus mantém as células, agora suprabasais, num estado em que a replicação de ADN viral continue a ser possível, o que leva a um elevado número de cópias (Rampias et al., 2014).

A replicação em número mais elevado – mais de 1000 cópias por célula – leva à expressão dos genes tardios, que codificam as proteínas estruturais, e à produção de partículas virais maduras, que são libertadas nas camadas mais superficiais do epitélio, em que as células já se encontram diferenciadas (Oliveira et al., 2003; Rautava & Syrjanen, 2012).

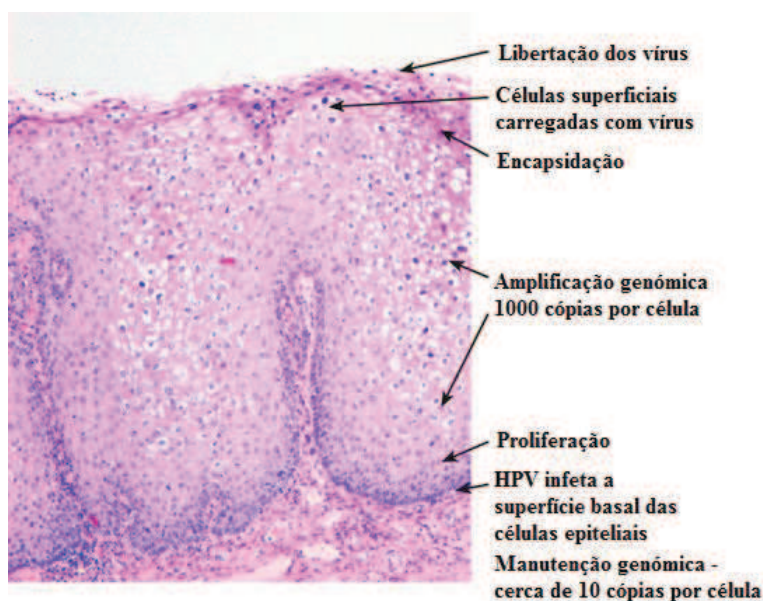


Figura 2 – Ciclo de infecção do HPV segundo a diferenciação epitelial.

(Adaptado de Rautava & Syrjanen, 2012)

As proteínas de regulação codificadas na região precoce desempenham diferentes funções. A proteína E1 tem papel na iniciação da replicação do genoma viral, enquanto que a proteína E2 tem papel na replicação e transcrição do ADN viral e na segregação dos genomas virais. E4 intervém na maturação das partículas virais e na encapsidação do genoma viral (Rampias et al., 2014; Rautava & Syrjanen, 2012).

Tal como mencionado anteriormente, os genes precoces também codificam oncoproteínas, sendo elas E5, E6 e E7. A oncoproteína E5 participa na transformação da célula hospedeira e bloqueia o processo de apoptose na carcinogénese do HPV (Rampias et al., 2014).

E6 e E7 são duas oncoproteínas major fundamentais no processo de carcinogénese, uma vez que estas inibem as proteínas p53 e pRb – proteínas supressoras tumorais – o que leva a falhas nos mecanismos de reparação do ADN e apoptose e na regulação do ciclo celular, o que, consequentemente, leva à malignização da célula (Rampias et al., 2014; Rautava & Syrjanen, 2012).

A E6 e E7 ao se ligarem e degradarem p53 e pRb, respetivamente, vão levar à contínua expressão de quinases ciclina-dependentes CDK4 e CDK6, evitando os checkpoints normais. No caso da degradação da pRb, esta leva à desregulação da proliferação das células tumorais, através de um mecanismo de feedback positivo (Mascolo et al., 2012).

E6, através de um processo ubiquitina-dependente, degrada a proteína p53. A degradação da p53 leva à impossibilidade de paragem da célula em fase G1 – paragem essa que possibilita a reparação do ADN – e à impossibilidade de indução da apoptose, o que, consequentemente, leva à imortalização da célula “anormal” (Rampias et al., 2014).

Por sua vez, E7 liga-se e degrada a proteína pRb, interrompendo a inibição do fator de transcrição de E2F, o que leva ao descontrolo do ciclo celular, uma vez que estimula a progressão prematura para a fase S (Fakhry et al., 2014; Marklund & Hammarstedt, 2010). A progressão para a fase S faz com que quinases ciclina-dependentes fosforilem a pRb, o que vai levar à libertação de E2F que permite a transcrição de genes responsáveis pela síntese de ADN e pela proliferação celular (Rampias et al., 2014).

Em alguns tipos de HPV foi descrita a presença de E3 e E8, mas ainda se desconhecem as suas funções (Rautava & Syrjanen, 2012).

L1 e L2, por sua vez, são proteínas estruturais da cápside major e cápside minor, respetivamente (Rampias et al., 2014; Rautava & Syrjanen, 2012).

L1 desempenha um papel importante, uma vez que é responsável pela ligação inicial à superfície da célula hospedeira (Rampias et al., 2014).

Há a hipótese de que os tipos de HPV considerados de “baixo risco” não provoquem malignização devido à fraca ligação das E6 e E7 às proteínas alvo, mas também devido a diferenças na posição do promotor, na regulação e união do ARN mensageiro comparativamente a tipos de HPV de “alto risco” (Chung et al., 2014).

A infecção por HPV pode ser aguda, crónica ou latente. A infecção persistente, que pode ser crónica ou latente, é indicada como a responsável pela transformação celular. A persistência da infecção é conseguida através do escape do HPV ao sistema imunitário com a intervenção das oncoproteínas E5, E6 e E7, tendo este a capacidade de evitar a ação das citocinas produzidas pelas células infetadas (Rautava & Syrjanen, 2012).

Apesar de já serem compreendidos os mecanismos de imortalização de células epiteliais normais por parte das oncoproteínas do HPV, ainda se desconhece o seu possível efeito na promoção de virulência em células já alteradas, ou seja, em carcinomas espinocelulares HPV-negativo. Segundo Lee et al. (2015), para além de o HPV induzir a imortalização de células normais, há a possibilidade que este também promova a progressão maligna de lesões potencialmente malignas através da supressão de miARNs supressores tumorais – miR-181a e miR-181d.

A manifestação patológica do HPV é limitada ao local onde a infecção deu início, o que suporta a transmissão sexual deste vírus (Oliveira et al., 2003), o que demonstra que o sistema imunitário tem um importante papel no controlo da extensão da infecção viral (Doorbar, 2005).

A maior parte das infeções orais por HPV resolvem-se num espaço de um ano (Kreimer et al., 2013).

Transmissão

O papilomavírus humano é transmitido através de contato sexual, quer seja genital-genital ou oral-genital. Ainda não é claro se também é possível a transmissão oral-oral através de *french kissing* (Chung et al., 2014; Fakhry & D'Souza, 2013; Rettig et al., 2015).

Também há evidência que a transmissão vertical seja possível: durante o parto a boca da criança pode entrar em contato com o meio vaginal infetado da mãe, levando, consequentemente, à infecção oral por HPV na criança (Chung et al., 2014; Rintala et al., 2005).

Não há evidência concordante no que toca à possibilidade de transmissão por autoinoculação, em que um indivíduo possa passar a sua infecção genital para meio oral

ou vice-versa. Contudo, pensa-se que outras transmissões não sexuais não sejam possíveis (Chung et al., 2014; Fakhry & D'Souza, 2013; Rettig et al., 2015).

Uma vez que o HPV se transmite sexualmente, indivíduos infetados em relações a longo prazo podem já ter exposto o/a seu/sua parceiro/a à sua infeção, contudo não há recomendação para que devam alterar o seu comportamento sexual dentro da relação (Fakhry & D'Souza, 2013).

A concordância de tipo de HPV em indivíduos com infeção concomitante genital e oral é relativamente baixa (o que também apoia a impossibilidade de transmissão por autoinoculação). Esta baixa concordância pode ser explicada pelo facto de que o vírus tem uma diferente história natural de infeção em meio oral e em meio genital e devido à diferente suscetibilidade e resposta imunológica dos diferentes locais anatómicos (Kero et al., 2016; Rettig et al., 2015; Uken, Brummer, von Schubert-Bayer, Brodegger, & Teudt, 2016).

Em casais portadores de HPV, a concordância oral-oral e oral-genital entre tipo de HPV é relativamente baixa, sendo a concordância genital-genital menor ainda (Rettig et al., 2015).

Porém, segundo Chung et al. (2014), há maior incidência de cancro orofaríngeo em parceiros de mulheres com cancro do colo do útero, comparativamente à população em geral, o que suporta a transmissão do vírus de genitais infetados por HPV de uma mulher para a cavidade oral do seu parceiro durante o sexo oral.

Tendo em conta que o HPV é uma DST, a prevenção da transmissão oral do HPV abrange a utilização de dique ou preservativo durante as relações sexuais orais. No caso da transmissão ano-genital do HPV, o preservativo masculino não confere proteção total, pois este não cobre a totalidade da área genital, podendo haver transmissão do vírus através do contato pele com pele (Kreimer, 2014).

Pacientes oncológicos HPV-positivo tratados, na sua maioria, não têm carga viral detetável após tratamento, querendo dizer que é improvável a transmissão de HPV após tratamento. Mesmo assim, o risco de transmissão está presente - apesar de se desconhecer ainda o grau desse mesmo risco - pois desconhece-se se a infeção se encontra resolvida ou latente e por isso aconselha-se a utilização de métodos de proteção sexual em casos de novos parceiros sexuais (Fakhry & D'Souza, 2013).

Relativamente à prevalência de HPV oral, observa-se que a prevalência oral de HPV é mais elevada em indivíduos do sexo masculino, sendo que, segundo D'Souza et al. (2014), há uma maior incidência de HPV oral em homens heterossexuais que em homens homossexuais, apoiando a hipótese que o risco de transmissão é maior através de sexo oral em mulheres que sexo oral em homens. Ainda no estudo realizado pelos mesmos autores, verificou-se também uma incidência maior em mulheres não-heterossexuais e uma incidência menor em homens homossexuais.

No estudo em estudantes universitários do sexo masculino realizado por Edelstein et al. (2012), 20% dos indivíduos apresentaram infecção oral por HPV num espaço de 12 meses, sendo que a maior parte dessas infecções foram transitórias e nessas infecções o tipo HPV-16 – o responsável pela maioria dos carcinomas HPV-positivo – não era comum. Os mesmos autores também verificaram que o risco de infecção oral por HPV estava mais relacionada com a frequência de contacto sexual oral que a quantidade de parceiros sexuais orais. Contudo, estas observações não são consistentes em outros estudos, sendo pertinente, aquando a realização de estudos, a recolha de informação sobre frequência de contacto sexual e tipo de contacto sexual – genital, anal ou oral e *giver* ou *receiver* – para melhor compreensão da incidência de infecção segundo o género e diferentes comportamentos sexuais.

Conforme D’Souza et al. (2014), não existe associação entre a prevalência oral de HPV e raça, idade, história de tabagismo, consumo de marijuana e parceiros de *french kissing*. Porém, no caso do tabagismo é possível que este esteja relacionado com a persistência da infecção e não com a aquisição da infecção (Edelstein et al., 2012).

A prevalência do HPV varia de estudo para estudo, provavelmente devido às diferentes populações sujeitas a estudo, métodos de colheita e teste escolhidos e altura em que o estudo foi realizado (Chung et al., 2014).

A infecção por HPV tem uma incidência crescente na Europa e América do Norte, que pode dever-se a vários fatores como a alteração das atitudes sexuais, a diminuição do número de amigdalectomias em crianças hoje em dia e o contínuo desenvolvimento das técnicas de deteção de HPV nas últimas décadas (Mirghani et al., 2015).

Fatores de risco

Os fatores de risco mais fortemente associados à infecção oral por HPV são os comportamentos sexuais e o tabagismo, apesar que os indivíduos do sexo masculino apresentam também maior risco (Chung et al., 2014; Gillison et al., 2012).

Um dos maiores fatores de risco são os comportamentos sexuais, o que inclui número de parceiros sexuais orais e genitais ao longo da vida, idade da iniciação da vida sexual e utilização ou não de métodos de proteção aquando da relação sexual (Benson et al., 2014; Pytynia et al., 2014). Sendo que quanto mais cedo for iniciada a vida sexual e quanto maior número de parceiros sexuais, maior é o risco de persistência de infecção (Rettig et al., 2015).

Apesar de o risco de infecção por HPV estar fortemente associado a comportamentos sexuais, é importante salientar que mesmo um indivíduo não apresentando um elevado número de parceiros sexuais isso não exclui o diagnóstico para HPV (Marur, D’Souza, Westra, & Forastiere, 2010), da mesma maneira que um historial de múltiplos parceiros sexuais é apenas preditivo e também não exclui diagnóstico (Pytynia et al., 2014).

Outros fatores de risco incluem o tabagismo, como referido, mas também o consumo de marijuana (Benson et al., 2014; Kero et al., 2014).

Há uma incidência de HPV oral significativamente superior no sexo masculino que no feminino (Fakhry et al., 2014) que pode dever-se ao facto de que a mucosa genital feminina ter uma grande carga viral, o que leva a que os indivíduos homens tenham maior exposição ao vírus aquando de relações sexuais orais (Pytynia et al., 2014). Segundo Rettig et al. (2015), os diferentes géneros e os diferentes locais anatómicos apresentam suscetibilidades diferentes à infeção por HPV e a sua resposta imunitária também ela é diferente. Uma vez que a mucosa vaginal apresenta grande carga viral e a prevalência de HPV genital é maior no sexo feminino, sexo oral numa mulher apresenta um maior risco do que sexo oral num homem; tal como a transmissão viral do colo do útero para o pénis ocorre mais frequentemente que o contrário.

Especula-se que uma exposição inicial ao vírus a nível genital possa provocar uma resposta imunitária mais acentuada do que uma exposição oral, e que essa resposta imunitária acentuada vá proteger, mais tarde, o indivíduo da infeção viral a nível oral; consequentemente, não havendo exposição viral prévia a nível genital, haverá um maior risco de infeção oral por HPV (Rettig et al., 2015).

Uma vez que o sistema imunitário desempenha um papel importante no controlo da propagação do vírus, tanto pacientes imunosuprimidos como pacientes imunodeprimidos têm maior risco de infeção (Doorbar, 2005).

Também a incidência de infeção por HPV é mais elevada em portadores de HIV, não só devido à sua imunodeficiência que torna os indivíduos mais suscetíveis a novas infeções e que também pode levar à reativação de infeções prévias que se encontravam latentes (Rettig et al., 2015), mas também por elevado número de parceiros sexuais e hábitos tabágicos ao longo da vida (Beachler & D'Souza, 2013).

Carcinoma espinocelular HPV-positivo

A prevalência de HPV em carcinoma genital/colo do útero é significativamente superior à prevalência de HPV em carcinoma oral (Chung et al., 2014). Sendo que a localização oral com maior prevalência é na orofaringe (60%-70%), que abrange a base da língua e as amígdalas (Benson et al., 2014; Fakhry, Psyrris, & Chaturvedi, 2014; Mehanna et al., 2013), comparada com a prevalência da cavidade oral 6-20% (Benson et al., 2014).

Há autores que defendem que carcinomas HPV-positivo orofaríngeos e não-orofaríngeos são duas entidades diferentes, sendo que vários estudos suportam a relação entre infeção por HPV de alto risco e carcinoma na orofaringe, enquanto que a essa mesma relação para carcinoma da cavidade oral levanta ainda algumas dúvidas (Mehanna et al., 2013; Mirghani et al., 2015). No estudo de Lingen et al. (2013), em carcinomas da cavidade oral foi detetada uma maior diversidade de tipos de HPV do que na orofaringe, sendo que na cavidade oral aproximadamente 38% das lesões HPV-

positivas eram provocadas por outros tipos de HPV de alto risco que não o HPV-16, que é o mais comumente responsável por desenvolvimento de carcinoma espinocelular.

Parece haver uma maior preferência do HPV para a orofaringe, particularmente para as amígdalas palatinas e linguais, porém o porquê de tal preferência ainda não é totalmente conhecida, mas existem várias possíveis explicações para tal. Esta preferência pode ser devido ao facto de o revestimento epitelial das amígdalas possa apresentar-se como uma zona mais frágil e suscetível. O epitélio das criptas amigdalinas, onde há o surgimento das lesões malignas, é não queratinizado, caracterizado por uma membrana basal descontínua que é favorável à infecção viral. As criptas amigdalinas também acabam por servir como reservatórios para o vírus devido às suas irregularidades e invaginações profundas. Também pode ser devido a recetores de membrana, ainda não identificados, que tenham maior afinidade para as moléculas de superfície do vírus. Apesar de o tecido linfático, pelo qual as amígdalas são constituídas, ser uma barreira contra a infecção, supostamente, os tipos de HPV de alto risco têm a capacidade de invadir e transformar as células por eles infetados em lesões tumorais. Uma possível explicação para o facto de o tecido linfático constituinte das amígdalas não ser uma barreira eficaz para a infecção viral é que o epitélio reticular das criptas terem um microambiente imunológico distinto do epitélio de superfície, onde o carcinoma HPV-positivo pode desenvolver, devido a uma diminuição da resposta das células-T (Mirghani et al., 2015; Thavaraj et al., 2014).

Também é sugerido que os carcinomas HPV-positivo que surgem na cavidade oral podem ser devidos à existência de tecido amigdalino ectópico nessa mesma zona (Mirghani et al., 2015).

O carcinoma orofaríngeo HPV-positivo tem uma prevalência crescente na Europa e América do Norte, possivelmente devido a diferentes comportamentos sexuais, enquanto que em países da África, Ásia e América do Sul o mesmo não se verifica, talvez por diferenças culturais no que toca ao comportamento sexual e por o tabaco ainda ser um dos maiores fatores etiológicos do cancro oral nesses continentes (Pytynia et al., 2014).

Quanto à distribuição geográfica, o carcinoma espinocelular da orofaringe relacionado com HPV tem maior incidência em países da Europa Ocidental, apesar que o número de indivíduos nos estudos randomizados incluídos por Mehanna et al. (2016) não seja suficiente para fazer comparações de diferentes países da mesma região.

Normalmente, este tipo de cancro afeta camadas mais jovens da população, o que pode estar associado à mudança de comportamentos sexuais nas gerações mais novas (Kaminagakura et al., 2012; Rettig et al., 2015).

A infecção oral persistente por tipos de HPV de alto-risco – em particular o HPV-16 – pode levar a desenvolvimento de lesões malignas, mas desde a infecção viral inicial até ao desenvolvimento dessas mesmas lesões podem passar vários anos, não se sabe ao certo quanto tempo (Pytynia et al., 2014; Rettig et al., 2015). O risco de infecção oral

persistente é maior em indivíduos do sexo masculino e que sejam fumadores, apesar que ser portador de tipos de HPV de baixo-risco e ter tido historial de verrugas genitais também aumentam o risco de persistência de infecção, o que pode querer indicar uma maior suscetibilidade a infecção desses indivíduos (Louvanto, Rautava, Syrjanen, Grénman, & Syrjanen., 2014; Rettig et al., 2015).



Figura 3 - Proposta de história natural do HPV oral.

(Adaptado de Rettig et al., 2015)

Clinicamente, pacientes com carcinoma orofaríngeo podem apresentar disfagia, assimetria das amígdalas, dificuldade na protrusão da língua e até mesmo otalgia referida. Contudo, muitos pacientes não apresentam queixas e estes carcinomas são apenas diagnosticados quando da detecção de adenopatias cervicais (Pytynia et al., 2014; Zeitlin, Nguyen, Rafferty & Tying, 2015). As adenopatias podem ser císticas, o que pode levar um diagnóstico errado por parte de profissionais de saúde menos sensibilizados para a progressão desta doença oncológica (Pytynia et al., 2014).

Muitas vezes apresentam pequenos tumores primários (T1-T2), o que sugere uma taxa de proliferação relativamente baixa, mas muitas vezes apresentam metástases nodulares (N+), o que faz com que estes sejam muitas vezes diagnosticados tardiamente, já em estádios III ou IV (Benson et al., 2014; Marklund & Hammarstedt, 2010; Nagel et al., 2013). Embora não frequente, os carcinomas HPV-positivo podem apresentar metástases nodulares com sítio primário desconhecido (Benson et al., 2014).

Tabela 1 – Diferenças entre carcinomas espinocelulares HPV-positivo e HPV-negativo da cabeça e pescoço.

	HPV-positivo	HPV-negativo
Idade	Indivíduos mais novos (30-50)	Indivíduos mais velhos (50-70)
Fatores de risco	Sexo oral, <i>french kiss</i> , elevado número de parceiros sexuais, historial de DSTs	Longa história de consumo de tabaco e/ou álcool
Incidência	A aumentar	A diminuir
Localização	Base da língua e amígdalas	Mucosa oral
Cancerização em campo	Não	Sim
Histologia	Pouco diferenciado - basalóide	Bem diferenciado
Estadio do diagnóstico	T3-4; N2-3	Variável
Biomarcadores	Sobreexpressão de p16; inativação de p16 e pRb	Perda de p16; mutação de p53 e pRb; sobreexpressão de ciclina-D1, EGFR e survivina
Mutações cromossômicas	Pouco frequentes	Frequentes
Prognóstico	Muito bom, sensibilidade aumentada à radioterapia e quimioterapia	Mau
Metástases à distância	Raras	Frequentes
Segundos tumores primários	Raros	Frequentes
Taxa de sobrevivência a 5 anos	60%-90%	20%-70%

(Adaptado de Martín-Hernán, 2013)

Contudo, alguns autores levantam a questão que apenas a infeção oral por HPV de alto risco talvez não seja o único fator causal significativo, e que também seja preciso haver associação de álcool e tabaco para que este – o vírus – tenha um papel significativo no desenvolvimento tumoral e também a suscetibilidade do indivíduo (Venezuela et al., 2013).

Fatores de risco

Tal como o carcinoma espinocelular do colo do útero, o carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço tem como fatores de risco o número de parceiros sexuais, a idade de início da vida sexual e história prévia de verrugas genitais (D’Souza, Agrawal, Halpern, Bodison, & Gillison, 2009; Martín-Hernán et al., 2013).

O número elevado de parceiros sexuais aumenta a probabilidade de infeção por HPV e o mesmo acontece com o carcinoma HPV-positivo da orofaringe: um número elevado de

parceiros sexuais aumenta a probabilidade de desenvolver carcinoma. Também o tabagismo está associado a uma maior prevalência de HPV e carcinoma orofaríngeo, porém não é clara a associação entre tabagismo e carcinoma HPV-positivo da orofaringe; ainda assim, há evidência que o tabaco possa alterar o comportamento do cancro e a sua resposta ao tratamento (Chung et al., 2014; Gillison et al., 2012). Também há a possibilidade que o consumo de marijuana seja um fator de risco para o carcinoma espinocelular orofaríngeo (Edelstein et al., 2012).

Segundo Chung et al. (2014) há que ter em conta que mais de metade dos pacientes com carcinoma HPV-positivo da orofaringe são fumadores.

O risco de cancro aumenta quanto maior for a quantidade e a duração de consumo tanto de tabaco como de álcool (Mathur et al., 2015).

Em relação ao risco de cancro das vias aerodigestivas superiores do/a companheiro/a de indivíduos com carcinoma HPV-positivo, parceiros de mulheres com carcinoma do colo do útero HPV-positivo têm maior probabilidade de desenvolver carcinoma HPV-positivo, como referido anteriormente. São poucos os casos registados em que ambos os membros do casal tenham carcinoma das VADS HPV-positivo e a prevalência de cancro ano-genital em parceiros/as de pacientes não é muito maior que na população em geral (Fakhry & D'Souza, 2013).

Impacto psicossocial

O diagnóstico oncológico pode ser mais devastador para os pacientes do que o diagnóstico de qualquer outra doença, levando a sentimentos de depressão, ansiedade, medo e incerteza. O cancro da cabeça e pescoço, em particular, representa um maior desafio, uma vez que o crescimento tumoral e/ou o tratamento em si leva a alterações da aparência e alterações funcionais. Em termos funcionais, estes pacientes podem apresentar diversas dificuldades em funções essenciais, como em comer, beber, mastigar, engolir, ter paladar, falar e respirar; e a nível da aparência, os efeitos do tratamento oncológico são visíveis, sendo difíceis ou até mesmo impossíveis de esconder (Semple et al., 2004).

Estas alterações, juntamente com a dor consequentemente do tratamento, vão levar a uma diminuição da qualidade de vida e a morbilidades não só físicas como psicológicas, sendo que cerca de 30 a 40% dos pacientes apresentam depressão e ansiedade após o tratamento, podendo o suicídio ser uma possível consequência dessas morbilidades (Semple et al., 2004).

A disfunção psicossocial consequente da diminuição da qualidade de vida deve ser tratada. A simples educação dos pacientes de como lidar com estas alterações não é suficiente, sendo que é preciso também uma intervenção psicossocial, como terapia em grupo ou terapia cognitivo-comportamental, apesar que ainda não existe evidência que apoie ou refute a eficácia deste tipo de intervenções (Semple et al., 2004; Semple et al.,

2013). Assim sendo, há a necessidade de que se realizem mais estudos longitudinais que permitam avaliar a qualidade de vida e como lidar com os problemas psicossociais de forma eficaz, de modo a que medidas sejam estabelecidas e posteriormente implementadas (Semple et al., 2004).

Estes pacientes para além de ansiedade e depressão, podem também apresentar uma baixa autoestima devido à sua aparência e ao facto de se sentirem estigmatizados pela sociedade. Isto leva a problemas de reinserção familiar e social, uma vez que os pacientes sentem dificuldades em socializar, em obter trabalho e em termos de atratividade sexual (Semple et al., 2004).

É importante ressaltar que a qualidade de vida não abrange apenas os aspetos funcionais e de aparência, mas também engloba a capacidade de reinserção na sociedade após o tratamento (Semple et al., 2004).

Em termos de prognóstico e eficácia do tratamento é importante ter em conta não só a taxa de sobrevivência - quantidade de vida-, como também as dificuldades físicas, psicológicas e emocionais após o tratamento - qualidade de vida (Semple et al., 2004).

Uma vez que o HPV é uma DST e o carcinoma HPV-positivo tem uma associação sexual, aquando do diagnóstico e transmissão desse mesmo diagnóstico ao paciente, é preciso ter em atenção não só o próprio doente, mas também o/a seu/sua companheiro/a (Rettig et al., 2015).

Devido ao estigma em relação à associação sexual deste tipo de cancro, isto gera uma série de questões psicossociais que outros tipos de cancro não levantam. A comunicação de diagnóstico oncológico por si apresenta algumas dificuldades, mas no caso de carcinomas HPV-positivos também há a comunicação de diagnóstico de uma DST (Fakhry & D'Souza, 2013).

Muitos pacientes não compreendem a sua doença e a sua etiologia, e apesar de haver muitas questões na área do HPV e dos carcinomas HPV-positivos para as quais ainda não se tem resposta e ainda não haver uma compreensão total da comunidade científica quanto à história natural do HPV, é importante educar os pacientes sobre aquilo que é sabido, de modo a esclarecê-los e aliviar medos e ansiedades (Fakhry & D'Souza, 2013; Rettig et al., 2015).

É importante salientar que o desenvolvimento de carcinoma HPV-positivo não é sinónimo de promiscuidade, uma vez que até mesmo indivíduos que relatam nunca terem realizado sexo oral podem desenvolver este tipo de cancro, e também não é sinónimo de infidelidade, uma vez que este tipo de carcinoma se desenvolve muito depois da sua transmissão inicial (Fakhry & D'Souza, 2013; Rettig et al., 2015).

Não há indicação para que um casal, em que um dos membros seja portador de cancro de etiologia viral, tenha que alterar comportamentos sexuais, uma vez que muito

provavelmente o/a companheiro/a já tenha sido infectado por HPV em relações passadas ou na presente (Rettig et al., 2015).

Aquando do diagnóstico de tumores HPV-positivo, para além do sentimento de raiva, tristeza/depressão e impotência esperados neste tipo de situação, ainda se acrescentam sentimentos de culpa, vergonha e autocensura, e consequente diminuição da qualidade de vida, apesar do melhor prognóstico do que outro tipo de cânceros. As consequências psicológicas a longo prazo deste diagnóstico no paciente e/ou no casal (e a sua vida sexual) são desconhecidas (Rettig et al., 2015).

É importante ressaltar o impacto psicossocial desta doença e a importância de apoio psicológico para o paciente e cônjuge, e consequente reabilitação da intimidade conjugal (Fakhry & D'Souza, 2013; Rettig et al., 2015).

Métodos de deteção

Várias técnicas de biologia molecular de diferentes sensibilidades já foram utilizadas para deteção de ADN viral, levando a que em estudos, a frequência de tumores da cabeça e pescoço HPV-positivos varia grandemente entre 0 a 100%, o que levou a que não houvesse muita consensualidade sobre qual o melhor método para detetar carcinomas da cabeça e pescoço que sejam HPV-positivo (Lajer & von Buchwald, 2010; Ramqvist & Dalianis, 2010). Foram usadas técnicas como a hibridação *in situ* e técnicas de imunofluorescência, que se mostraram de baixa sensibilidade; a técnica de southern blot de sensibilidade moderada; e as técnicas de PCR e PRC em tempo real (RT-PCR) de alta sensibilidade (Lima, Silva, & Rabenhorst, 2014; Saulle et al., 2015).

Um problema levantado na revisão de Mirghani et al. (2015) é que apesar de haver classificações standartizadas (WHO International Classification of Diseases - ICD e Classification of Diseases for oncology - ICD-O), muitos estudos falham na classificação das diferentes localizações anatómicas, como classificar a base da língua no mesmo grupo que a língua móvel, quando a base da língua se classifica como orofaringe. Esta má classificação pode levar a valores sobrestimados de ADN viral em localizações não orofaríngeas, como a cavidade oral e, consequentemente, a uma má compreensão da verdadeira prevalência do vírus nos diferentes locais anatómicos (Fakhry et al., 2014; Mehanna et al., 2012; Mirghani et al., 2015).

Para além da técnica de deteção e localização anatómica, o modo de obtenção e conservação da amostra também influencia os resultados dos estudos, sendo elas frescas congeladas, fixadas em formaldeído ou incluídas em parafina. As amostras fixadas em formaldeído e as incluídas em parafina apresentam mais degradação do ADN da amostra, sendo que hoje em dia, considera-se que as amostras frescas congeladas são melhores para posterior deteção de ADN (Lajer & von Buchwald, 2010; Ramqvist & Dalianis, 2010).

Isto vai levar com que haja confusão sobre que critérios é que se deve testar para HPV. Clinicamente, isto vai levar com que este teste de deteção/diagnóstico nunca seja pedido ou, inversamente, seja pedido indiscriminadamente. Para além do mais, os métodos utilizados pelos diferentes laboratórios também variam, conforme o patologista e o custo-benefício de cada técnica. Isto apresenta um problema, pois diferentes técnicas têm diferentes sensibilidades e diferentes laboratórios podem usar ADN viral, ARN viral, oncoproteínas E6 e E7, ou anti-corpos específicos para o HPV como método de deteção de HPV, o que demonstra a necessidade de se estabelecer uma abordagem que seja consensual para o teste ao HPV. Este deve ser padronizado usando um método que para além de altamente preciso, seja também tecnicamente viável e rentável (Westra, 2014).

Porém, também ainda não há parâmetro clínicos que indiquem que paciente devem ser testados para HPV, para uma melhor gestão dos carcinomas de etiologia viral (Mirghani et al., 2015), logo são necessários maiores esforços para desenvolver meios de prevenção secundária eficazes (Gooi, Chan, & Fakhry, 2016).

PCR é das técnicas mais utilizadas, mas esta pode apresentar falsos positivos devido à sua elevada sensibilidade, mas diminuta especificidade. Para além do mais, uma vez que os resultados são apenas “positivo” ou “negativo”, não fornece informação sobre se o ADN viral detetado tem origem na amostra de células cancerígenas ou de tecido não-neoplásico. Mesmo assim, mesmo que o ADN viral amplificado provenha do carcinoma, não comprova que a etiologia do mesmo seja viral. Este pode ter participado ativamente na carcinogénese do tecido, como pode apenas ser uma infeção passageira (Lima et al., 2014; Mirghani et al., 2015).

Atualmente, o método de deteção considerado como o “golden standart” é a deteção de expressão de ARNm de E6 e E7, uma vez que estes são marcadores de atividade oncogénica (Fakhry et al., 2014; Mirghani et al., 2015).

Métodos de deteção são úteis não só para diagnóstico, como para controlo da progressão da doença após o tratamento (Marur et al., 2010; Westra, 2014).

Prevenção

Tendo em conta a incidência crescente de carcinomas HPV-positivo e em camadas mais jovens, é imperativo que haja medidas de prevenção tanto primárias como secundárias (Enomoto, Bann, Hollenbeak, & Goldenberg, 2016).

Enquanto que para o carcinoma HPV-positivo do colo do útero existe método de rastreio – teste de Papanicolau, ainda não há maneira de rastrear carcinoma HPV-positivo da orofaringe de maneira fiável. O teste de Papanicolau mostra-se eficaz no caso do rastreio no colo do útero, uma vez que a área a rastrear é bastante restrita,

fazendo a recolha de amostra e a previsão de progressão de possíveis displasias mais fácil (Chung et al., 2014; Pytynia et al., 2014).

No caso dos carcinomas da cabeça e pescoço, a área a abranger é muito maior e as irregularidades da base da língua e das amígdalas tornam difícil a recolha de amostras e uma deteção e diagnóstico fidedignos. Ainda se desconhece se estes carcinomas também surgem inicialmente na forma de lesão displásica (Pytynia et al., 2014).

Apesar de ser possível detetar ADN do HPV na saliva, em bochechos ou esfregaços, este método não é possível ser utilizado como método eficaz de rastreio de carcinoma HPV-positivo na orofaringe, pois os pacientes podem eliminar espontaneamente a infeção sem nunca desenvolver quaisquer sequelas e o resultado positivo no teste à saliva não indica a localização anatómica onde o processo oncogénico está a recorrer (Chung et al., 2014; Pytynia et al., 2014).

Por enquanto, o exame visual por médicos dentistas na população em geral ou com laringoscópio por otorrinolaringologistas ou outros médicos da área da cabeça e pescoço em pacientes com histórico de lesões malignas ou potencialmente malignas é o método de eleição de deteção de cancro oral e orofaringe, apesar que lesões potencialmente malignas não são possíveis de detetar e daí serem muitas vezes detetadas tardiamente (Chung et al., 2014).

Uma maneira de prevenção é a educação da população. Há que informar que o HPV é também uma DST e quais são os seus fatores de risco e o modo de transmissão. Muitas vezes o sexo oral é considerado como uma atividade de baixo risco, comparado com sexo vaginal, contudo este está diretamente relacionado com a infeção oral por HPV, para além do risco de transmissão de outras DSTs por via oral, como gonorreia, clamídia, sífilis e HIV (Rettig et al., 2015). Aos pacientes tratados com tumores de etiologia viral é necessário explicar que mesmo depois do tratamento, o vírus permanece nos tecidos orais e é necessário que haja controlos clínicos periodicamente (Reis et al., 2014).

Uma possível maneira de prevenção de carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço é através da vacinação contra HPV - que será mais desenvolvida mais à frente neste trabalho - que apesar de indicada para prevenção do cancro do colo do útero, poderá também prevenir o desenvolvimento de cancro em outros sítios anatómicos (Rettig et al., 2015).

Há também a sugestão de se realizar amigdalectomias palatinas como modo preventivo. Porém, apresenta ser uma estratégia pouco praticável não só devido à morbilidade da cirurgia, como também porque o carcinoma costuma surgir com maior frequência em amígdalas linguais e não palatinas (Rettig et al., 2015).

Devido ao longo período de tempo entre a infeção inicial do vírus e o desenvolvimento da lesão maligna, pensa-se que a prevenção secundária nestes casos é favorável. Contudo, para que a prevenção secundária seja eficaz, é necessário que haja um teste

que possa detetar a lesão antes de aparecerem sintomas; meios de diagnóstico para identificar lesões potencialmente cancerosas; tratamento eficaz do cancro na sua fase inicial; prova que esta deteção precoce reduz a incidência e a mortalidade deste tipo de cancro; e que a relação entre benefícios do rastreio e riscos é favorável (Kreimer, 2014).

O papel dos médicos dentistas na prevenção de carcinomas da cavidade oral e orofaringe passa pela examinação e palpação da face, pescoço, lábios, gengiva, mucosa jugal, palato duro, palato mole, língua e glândulas salivares para deteção de lesões potencialmente malignas, mas também têm um papel no aconselhando para a cessação tabágica e na elucidação sobre a associação do HPV e o desenvolvimento de carcinomas das VADS (Daley et al., 2014).

Os fatores de risco comportamentais, como o tabaco e o álcool, estão implicados no risco de cancro oral, mas também no risco de outras doenças orais como a periodontite e doenças sistémicas como doença cardíaca, diabetes e outros tipos de cancro. Assim sendo, os médicos dentistas, como profissionais de saúde, podem e devem ter um papel importante na prevenção primária, detetando precocemente fatores envolvidos na etiologia e patogénese de lesões cancerígenas e também contribuindo não só para o melhoramento da saúde oral, como também da saúde sistémica (Martín-Hernán et al., 2013; Mathur et al., 2015).

Resumidamente, a prevenção de cancro de etiologia viral abrange prevenção primária, com a educação sobre fatores de risco e vacinação, e prevenção secundária para promover a deteção precoce do processo patológico (Kreimer, 2014).

Vacina

Nos anos 90, começou-se a produzir “virus-like particles” *in vitro* a partir da proteína L1 da cápside major do BPV1 (papilomavírus bovino) e HPV-16. As proteínas L1 formaram estruturas semelhantes aos viriões do papilomavírus. A partir de então foram feitos estudos que permitiram a criação da primeira vacina profilática contra infeções por HPV (Syrjanen & Syrjanen, 2008).

Hoje em dia existem duas vacinas aprovadas, sendo uma bivalente - Cervarix® - contra HPV do tipo 16 e 18, e outra tetravalente - Gardasil® - contra HPV do tipo 6, 11, 16 e 18. Ainda hoje, as vacinas são direcionadas para a proteína L1, e estas estimulam a produção de anti-corpos neutralizadores específicos para essa proteína da cápside viral (Kreimer, 2014; Pytynia et al., 2014).

Para maior eficácia, é recomendado que a vacinação seja feita antes do início da vida sexual, o que supõe que não tenha havido qualquer contato com o vírus antes (Kreimer, 2014; Castle & Maza, 2016), uma vez que esta não tem indicação para tratar infeções já estabelecidas antes da vacinação e estas serem vacinas profiláticas (Fakhry & D'Souza, 2013).

Em Portugal, desde Outubro de 2008, a vacina tetravalente (tipos 6, 11, 16 e 18) passou a fazer parte do Plano Nacional de Vacinação (PNV). Esta era administrada apenas em raparigas aos 13 anos de idade, num esquema de 3 doses (0, 2 e 6 meses) (DGS, 2012).

Mas desde de Outubro de 2014, a vacina passou a ser administrada em raparigas dos 10 aos 13 anos (inclusive) num esquema de 2 doses (0 e 6 meses). Está estabelecido também que as raparigas que iniciarem a vacinação após os 13 anos e até aos 17 anos de idade (inclusive) devem cumprir um esquema de vacinação de 3 doses (DGS, 2014).

A vacina estimula a imunidade humoral e a formação de células-B de memória, que persistem durante cinco anos e permitem uma resposta imunitária secundária. Após os cinco anos, foi demonstrada eficácia de 100% na prevenção de infeção persistente por HPV (Reis et al., 2014).

Os níveis de anticorpos decrescem um entre a última dose e os 18 meses depois da vacinação, sendo que depois estabilizam, mantendo-se tão ou mais altos que os níveis de anti-corpos obtidos após infeção natural por aproximadamente cinco anos (Cutts et al., 2007).

Porém, a concentração mínima de anticorpos para que se consiga proteção eficaz contra o vírus ainda não é conhecida (Cutts et al., 2007; Herrero et al., 2015).

Ambas as vacinas se mostram bastante eficazes contra lesões malignas no colo do útero e ambas são igualmente seguras (Cutts et al., 2007; Lajer & von Buchwald, 2010).

Apesar de estas vacinas protegerem contra a maior parte das infeções por HPV, cerca de 70 a 80%, é importante relembrar que os outros subtipos de HPV continuam a apresentar risco de desenvolver doença relacionado com o vírus (Kumar & Biswas, 2015).

Uma vez as VADS e o colo do útero são ambos revestidos por epitélio estratificado pavimentoso e o HPV tem afinidade por células epiteliais, é de prever que o HPV tenha o mesmo potencial oncogénico em ambas as localizações, sendo que estas apresentam lesões tumorais com características clínicas semelhantes (Gillison, Chaturvedi, & Lowy, 2008; Lajer & von Buchwald, 2010; Martín-Hernán et al., 2013).

Por enquanto estas vacinas apenas estão indicadas para a prevenção do carcinoma do colo do útero e ainda não há indicação para prevenção de carcinomas orais associados ao HPV, uma vez que ainda não foi comprovada a sua efetividade, o que poderá levar muitos mais anos, devido ao prolongado espaço de tempo entre a infeção inicial e o diagnóstico do carcinoma (Pytynia et al., 2014), mas também devido ao fato de que relativamente poucas pessoas são vacinadas a nível mundial, o que torna difícil a prospetiva de prevenção primária do cancro da cabeça e pescoço associado ao HPV (Kreimer, 2014).

Para além do mais, estudos que corroborem a efetividade da vacina em prevenir carcinomas orais HPV-positivos apresentam-se difíceis de realizar e também de custos elevados (Pytynia et al., 2014).

Teoricamente, a vacina seria igualmente eficaz para a prevenção do carcinoma da cabeça e pescoço, uma vez que se trata do mesmo vírus, mas em localizações anatómicas diferentes (Syrjanen, 2010).

Pensa-se que uma vez que grande parte dos carcinomas são causados pelo HPV-16, a vacina ao prevenir a infeção por HPV-16, preveniria consequentemente o desenvolvimento de carcinoma causado por esse tipo de HPV (Pytynia et al., 2014).

Um estudo de Herrero et al. (2013) mostra que a vacinação bivalente contra HPV de alto risco 16 e 18 diminui a prevalência de infeção oral nos indivíduos vacinados, com uma eficácia da vacinação estimada de 93,3%.

A ser comprovada a efetividade da vacina em carcinomas da cabeça e pescoço, no futuro, dever-se-ia observar os resultados da vacina no carcinoma espinocelular relacionado com o HPV no que toca ao benefício direto da vacinação e ao benefício indireto da vacinação. Este último querendo dizer que a diminuição da infeção genital por HPV levaria a uma menor exposição oral ao HPV ao nível individual (Kreimer, 2014).

Com o benefício indireto da vacinação, surge a imunidade de grupo, em que ao imunizar grande parte de uma população está-se a reduzir o risco de infeção dos indivíduos não vacinados dessa mesma população (Alam & Rahman, 2016). Num estudo realizado na Austrália, país onde a vacina quadrivalente para raparigas está introduzida no seu programa nacional de vacinação desde 2007, foi examinada a prevalência dos subtipos de HPV abrangidos pela vacina – 6, 11, 16 e 18 – em homens heterossexuais sexualmente ativos de 2004 a 2015. Foi observada uma redução da prevalência dos tipos abrangidos na vacina quadrivalente em homens nascidos na Austrália não vacinados, o que sugere que possa ter havido um efeito de imunidade de grupo através do programa de vacinação feminino. Também foi observada uma redução dos tipos 16 e 18 – mas não dos tipos 6 e 11 – em homens nascidos no estrangeiro cujos países tinham a vacina bivalente implementada nos seus programas nacionais de vacinação, querendo dizer que esses indivíduos possam ter tido um efeito de imunidade de grupo através das suas parceiras no país natal. O que pode querer dizer que há a possibilidade de uma redução da incidência de tumores associados ao HPV em homens, mesmo em países em que o programa de vacinação para o HPV apenas abranja indivíduos do sexo feminino (Chow et al., 2016).

Também Castle & Maza (2016) afirmaram que países em que a vacinação profilática foi implementada antes de 2010 já demonstram uma redução na prevalência de infeção em mulheres por subtipos de HPV abrangidos nas vacinas e mostras de imunidade de grupo nos homens.

Para além do mais, a vacinação generalizada poderia controlar e evitar os riscos do HPV, incluindo lesões benignas e malignas em diferentes partes do corpo (Chattopadhyay et al., 2015; Ramqvik & Dalianis, 2010).

Uma questão muitas vezes levantada, em relação ao alargamento do programa de vacinação para indivíduos do sexo masculino, é a relação custo-efetividade, sendo que devido ao preço atual da vacina, raramente a vacina demonstra uma relação custo-efetividade positiva (Yahia, Jouin-Bortolotti, & Dervaux, 2015). Porém, segundo Castle & Maza (2016), já tendo sido demonstrada a segurança e eficácia de ambas as vacinas, a relação custo-efetividade é justificável.

Em países como a Austrália, o Canadá, o Reino Unido e os Estados Unidos, a vacina também já é recomendada para indivíduos do sexo masculino, apesar que nem em todos os países os indivíduos do sexo masculino são abrangidos no plano nacional de vacinação, sendo o custo suportado pelo indivíduo (HPV Action, 2013).

Apesar da implementação da vacinação contra o HPV em diversos países, muitos são os indivíduos não abrangidos pelos programas nacionais de vacinação. Para além de os indivíduos do sexo masculino não serem incluídos na vacinação em quase todos os países, indivíduos de ambos os sexos nascidos em anos fora do estipulado também se encontram desprotegidos. Ao não serem incluídos pelos programas de saúde, o custo do sistema de vacina é totalmente suportado pelo próprio, sendo esse um dos motivos pelos quais esses indivíduos decidem não serem vacinados. Outras razões incluem o desconhecimento da vacina ou suas indicações e preocupação com efeitos secundários e eficácia (D'Souza et al., 2014).

A vacina, para além dos viriões contém também um adjuvante que acaba por encarecer a vacina não só em custos de produção, mas também porque o adjuvante torna a vacina termolábil, necessitando assim de refrigeração constante durante armazenamento e transporte. A redução do esquema de vacinação de três doses para duas doses é uma maneira de tornar a vacina menos cara (Kumar & Biswas, 2015).

Devido ao custo e particularidades de transporte e armazenamento, o HPV continua a ser um grande problema em países em desenvolvimento, não só pelo desenvolvimento de carcinomas da cabeça e pescoço em homens e mulheres, mas principalmente pela grande prevalência de carcinoma do colo do útero (Castle & Maza, 2016).

Tendo em conta a idade dos pacientes deste tipo de cancro, a relação custos-benefícios da vacina superaria os custos dos tratamentos e da manutenção de qualidade de vida dos pacientes (Ramqvik & Dalianis, 2010).

Teremos de continuar a monitorizar a duração de proteção a longo prazo e saber se é necessário haver uma vacina de reforço, apesar que esta acarretaria ainda mais custos (Kreimer, 2014).

Tratamento

Em termos de tratamento não há diferenciação entre carcinomas HPV-positivo e carcinomas HPV-negativos, sendo que a escolha do tipo de tratamento depende apenas do seu estadiamento (Marcu, 2016).

Segundo observações tanto *in vitro* como *in vivo*, os carcinomas HPV-positivos aparentam ter uma melhor resposta às terapêuticas, contudo diferentes localizações anatómicas podem ter diferentes respostas ao tratamento: carcinomas da laringe HPV-positivo apresentam pior resposta à terapêutica, comparativamente a carcinomas da orofaringe HPV-positivo (Marcu, 2016).

O tratamento de carcinomas pode passar por cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou a conjugação das mesmas (Benson et al., 2014).

A cirurgia tem como objetivo a remoção do tumor primário e o esvaziamento ganglionar, em que são removidos os grupos de nódulos linfáticos para onde o tumor se pode ter propagado, sendo este um tratamento cirúrgico loco-regional (Chambers et al., 2005).

Também são realizadas cirurgias reconstrutivas, com o objetivo de melhorar a aparência do paciente e para permitir que este consiga realizar atividades essenciais, como comer, beber, mastigar, engolir ou falar. Nestas são utilizados enxertos de pele da própria pessoa e biomateriais, de modo a reconstruir áreas onde pele, músculos, osso, vasos e nervos foram removidos ou danificados (Chambers et al., 2005).

Na radioterapia, a radiação é utilizada para eliminar o tumor ou impedir o crescimento tumoral, contudo as células normais adjacentes ao tumor também são afetadas. Para reduzir estes danos e aumentar efetividade foram desenvolvidos novos métodos de radioterapia, entre eles a Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT), em que são usados vários feixes de radiação de intensidade variável, concentrando altas doses de radiação na área alvo. Também podem ser usados radiosensibilizadores e radioprotetores que são medicamentos tomados oralmente de modo a aumentarem ou diminuir a resposta celular à radiação. Os radiosensibilizadores têm como objetivo tornarem as células tumorais mais sensíveis à radiação e os radioprotetores protegem as células normais adjacentes ao tumor (Chambers et al., 2005). Porém, os carcinomas HPV-positivo demonstram ter por si grande responsividade à radioterapia, sendo que não há vantagens significativas em utilizar radiosensibilizadores nestes casos (Marcu, 2016).

A quimioterapia, por sua vez, diminui o volume do tumor e minimizar o risco de recidivas (Budach, 2010; Chambers et al., 2005).

O estadiamento do tumor é francamente associado com o prognóstico. (Benson et al., 2014). Apesar que independentemente do estadiamento tumoral, há risco de recorrência e há necessidade de monitorização dos pacientes (Goon et al., 2009).

O tratamento de carcinomas em estadios precoces (I e II) passa por terapia unimodal, usando radioterapia ou cirurgia (Goon et al., 2009; Nagel et al., 2013). Quando o tratamento primário passa por cirurgia, caso haja margens positivas, erosão óssea ou gânglios linfáticos patologicamente positivos, é associada radioterapia ou radioquimioterapia (Goon et al., 2009; Marcu, 2016).

Normalmente, o tratamento para estadios mais avançados (III e IV) passa por terapia combinada, em que se pode optar por cirurgia e associação de quimioradioterapia com ou sem cisplatina (Marur et al., 2010; Zeitlin et al., 2015).

Cisplatina é o agente citotóxico mais comumente utilizado, uma vez que tem demonstrado grande efetividade em cancros da cabeça e pescoço, sendo que este pode ser também associado a outros agentes citotóxicos. Sendo a cisplatina eficaz no tratamento de carcinomas, também apresenta um elevado grau de toxicidade em tecidos normais, sendo que tem efeitos nefrotóxicos, neurotóxicos e ototóxicos. Devido aos sérios efeitos adversos, são raros os pacientes que completam o tratamento (Marcu, 2016).

Como método menos invasivo de tratamento, a cisplatina pode ser usada em terapia neoadjuvante seguida de quimioradioterapia, método esse que tem mostrado uma elevada taxa de controlo tumoral (89%), porém com diversos efeitos citotóxicos (Marcu, 2016).

A longo prazo, a quimioradioterapia, mesmo sem cisplatina, apresenta efeitos secundários debilitantes para o paciente como disfagia, xerostomia, mucosite, alimentação por sonda, aspiração crónica e fadiga crónica (Budach, 2010; Marur et al., 2010).

Mesmo em terapias unimodais, tanto a radioterapia como a quimioterapia acarretam efeitos secundários agudos e crónicos que afetam a qualidade de vida dos pacientes, como a disfagia, xerostomia, náuseas, vômitos e também toxicidade sistémica (Benson et al., 2014; Ramqvist & Dalianis, 2010).

Mais recentemente, em combinação com radioterapia, utiliza-se cetuximab, um anti-corpo que tem como alvo o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) (Nagel et al., 2013).

Para o tratamento oncológico existem diversas opções, como a radioterapia de fração alterada, a quimioradioterapia e a radioterapia de intensidade modulada, anteriormente mencionada. As terapias conjugadas apresentam bons resultados, mas também apresentam bastantes morbilidades. A terapia intensa, como a designação indica, é mais agressiva (Marklund & Hammarstedt, 2010).

Continuamente tentam-se encontrar novos métodos de tratamento que sejam menos invasivos e que diminuam também a probabilidade de recorrência. Na tentativa de minorar o facto de as substâncias utilizadas na quimioterapia serem tóxicas e não-específicas, induzindo o processo de apoptose das células tumorais, mas também de

outras células de replicação rápida, tenta-se utilizar os conhecimentos de biologia molecular para tornar os tratamentos mais específicos. Contudo, o desenvolvimento de medicamentos de grande especificidade apresenta grandes dificuldades, uma vez que muitas substâncias/agentes acabam por inibir não só as proteínas alvo, mas também outras proteínas de membrana, enzimas, entre outros (Chambers et al., 2005; Yuan, Filippova, Krstenansky, & Duerksen-Hughes, 2016).

Porém, existem substâncias usadas em terapias-alvo como o cetuximab – acima mencionado – que atua como agente bloqueador de EGFRs, impedindo o crescimento celular (Figura 3); e como o bevacizumab que atua bloqueando a proteína VEGF, proteína essa que tem como papel estimular o crescimento de vasos sanguíneos. O tumor, tal como qualquer outro tecido, necessita de irrigação sanguínea, de modo a obter oxigênio e nutrientes. Ao crescer, o tumor liberta VEGFs para que novos vasos sanguíneos sejam formados e o seu crescimento continue. Como os tecidos normais têm circulação sanguínea estabelecida e não libertam VEGFs, estes acabam por não serem alvos da bevacizumab (Chambers et al., 2005).

Estas terapias de maior especificidade têm a tendência a ter menos efeitos secundários ou efeitos secundários mais moderados que as terapias convencionais (Chambers et al., 2005).

Há a sugestão que a cisplatina possa ser permutável com cetuximab, uma vez que este último apresenta efetividade e menos efeitos adversos. Contudo, a efetividade de cetuximab é questionável em carcinomas HPV-positivos, uma vez que apresenta resultados inconsistentes em diferentes estudos (Marcu, 2016).

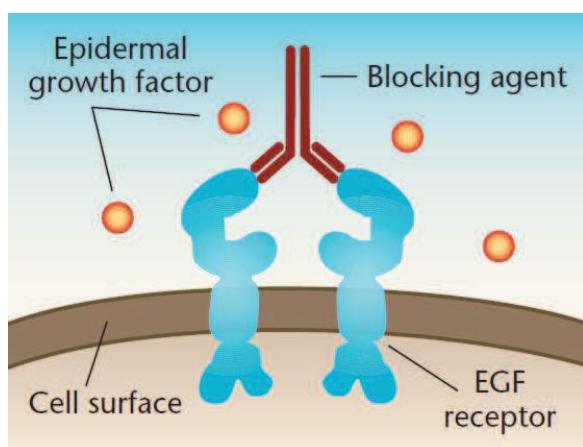


Figura 4 – Modo de ação de agentes bloqueadores de EGFRs.

(Adaptado de Chambers et al., 2005)

No caso de tumores HPV-positivo, as oncoproteínas E6 e E7 são expressas em grandes quantidades, o que, teoricamente, as torna bons alvos. A quimioterapia convencional

tem pouca efetividade em tratar tumores HPV-positivo, pois a oncoproteína E6 de tipos de HPV de alto risco afeta a via intrínseca e a via extrínseca da apoptose, enquanto que as terapias apenas atuam sobre a via extrínseca – apoptose recetor-mediada. E6 degrada rapidamente a p53, que é um mediador importante da via intrínseca da apoptose, o que aumenta o crescimento das células alteradas, como visto anteriormente. Caso as vias de apoptose sejam para ser usadas de modo a eliminar efetivamente o tumor HPV-positivo, é necessário que as moléculas de sinalização em falta sejam repostas. Contudo, ainda não existem moléculas com aplicação clínica, sendo um assunto ainda sobre investigação (Yuan et al., 2016).

Uma vez que o carcinoma de etiologia por HPV tem melhor resposta aos tratamentos e os pacientes são mais jovens, há a sugestão de uma terapia menos intensa, ou seja, com doses menos tóxicas, de modo a contrabalançar os efeitos secundários do tratamento a curto e longo prazo, sem que os resultados sejam prejudicados (Benson et al., 2014; Fakhry et al., 2014, Marklund & Hammarstedt, 2010). Contudo, isto depende do estadiamento do tumor, do historial tabágico do paciente e do método de tratamento empregue (Marcu, 2016).

Quanto a tratamento cirúrgico, há também a sugestão de utilização de técnicas cirúrgicas menos invasivas, como a cirúrgica robótica transoral (TORS) e microcirúrgica transoral laser (MTL), que têm demonstrado melhores taxas de sobrevivência comparativamente à cirurgia aberta (Benson et al., 2014; Marcu, 2016).

Após cirurgia, a necessidade de radioterapia ou quimioterapia adjuvante é determinada pelo estadiamento tumoral, margens da ressecção e a presença de nódulos de alto risco com extensão extracapsular (Benson et al., 2014).

Encontra-se sob investigação a possibilidade de utilização de vacinas terapêuticas, que estimulem uma resposta imunitária citolítica contra as células que apresentem a expressão das oncoproteínas E6 e E7 (Fakhry et al., 2014; Zeitlin et al., 2015).

Os carcinomas induzidos por HPV podem potencialmente ser prevenidos com vacinação profilática. Contudo esta hipótese ainda está sob investigação, e estudos demonstraram que abranger rapazes no plano de vacinação não apresenta boa relação custo-benefício (Mehanna et al., 2012).

A razão pela qual os carcinomas associados a HPV têm melhor resposta ao tratamento permanece também desconhecida (Marklund & Hammarstedt, 2010). Há a sugestão que a resposta imunitária do hospedeiro contribua para esta melhor resposta: em estudos com ratos com carcinomas da cabeça e pescoço HPV-positivo e HPV-negativo sujeitos a radioterapia e a quimioterapia com cisplatina, ambas terapias eliminaram os tumores HPV-positivos, enquanto que os tumores HPV-negativo não tiveram qualquer resposta; adicionalmente, ratos com imunodeficiência e com carcinomas HPV-positivo não tiveram tão boa resposta às terapêuticas como os ratos imunocompetentes, sugerindo que a resposta ao tratamento depende da capacidade dos agentes terapêuticos em induzir uma resposta imunitária contra as células tumorais HPV-positivo (Marcu, 2016). Sendo

assim a propósito investir na imunoterapia, tendo em conta a interação entre o HPV e o sistema imunitário, sendo pertinente não só procurar prevenir a entrada do vírus na célula, mas também intervir nos mecanismos de escape do vírus ao sistema imunitário (Rautava & Syrjanen, 2012).

Como tem sido referido, a etiologia do tumor – HPV-positivo vs HPV-negativo –, e outros fatores como o facto de o paciente ser fumador ou não, faz com que a resposta tumoral seja diferente mesmo sob o mesmo tipo de tratamento. Sendo assim, a seleção de pacientes para os diferentes tipos de tratamento é bastante importante e é relevante que haja mais investigação para melhor compreensão da resposta tumoral e criação de protocolos diferenciados para cada caso (Marcu, 2016).

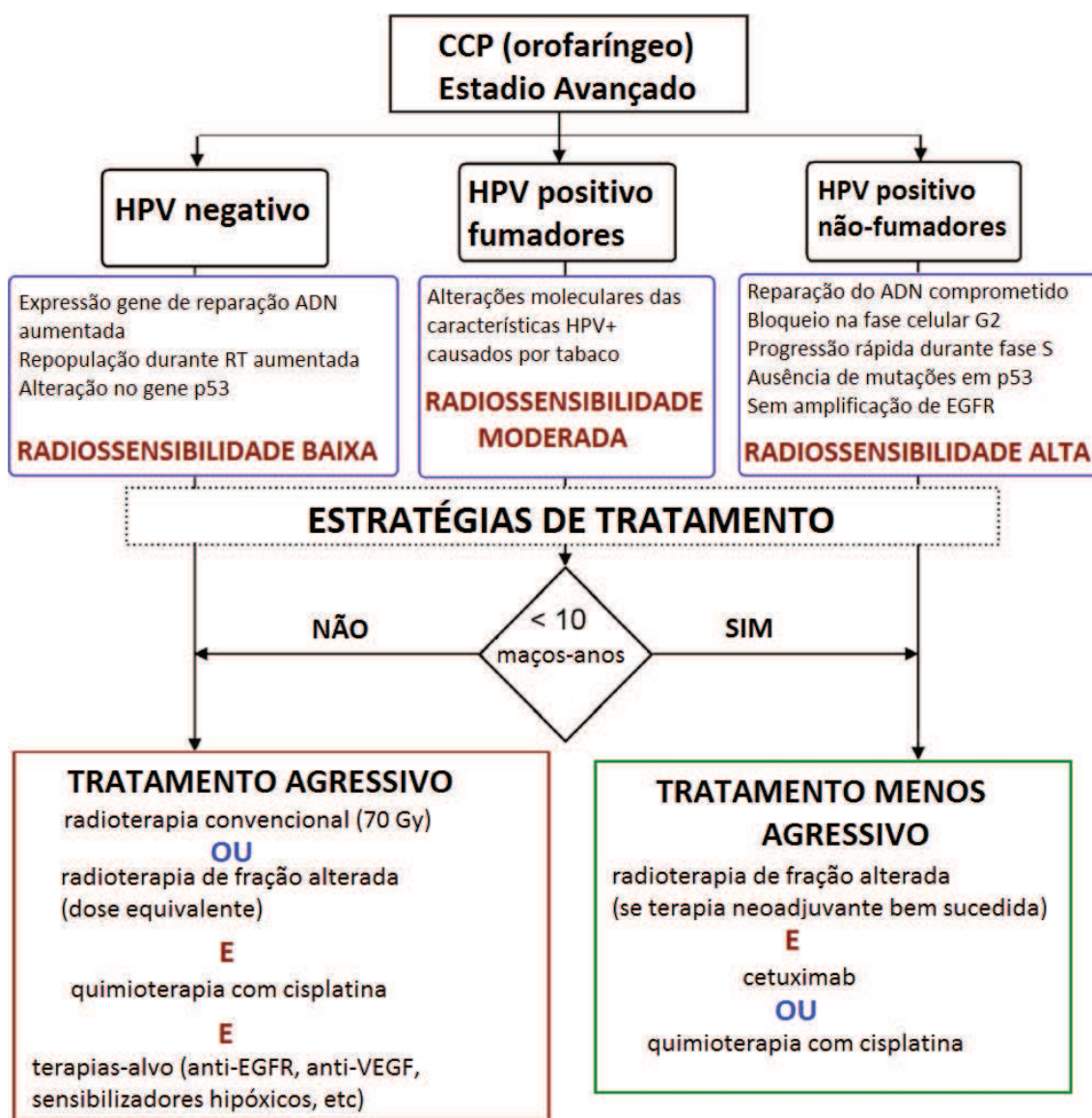


Figura 5 – Esquema representativo das abordagens de tratamento atuais e protocolos projetados com base no prognóstico de cancro orofaríngeo.

(Adaptado de Marcu, 2016)

Quanto à monitorização pós-tratamento, não existem recomendações definidas, todavia é recomendado que sejam feitas exames físicos e visuais periódicas, que os sintomas do paciente sejam tidos em consideração e a utilização de métodos complementares de diagnóstico (Yom, Ganti, & Dietz, 2016).

Para a monitorização tumoral pós-tratamento – e até mesmo antes e durante o tratamento – a tomografia por emissão de positrões (TEP) tem demonstrado valor clínico tanto para determinação do volume do tumor e avaliação da resposta tumoral ao tratamento como para avaliação do risco de recorrência (Marcu, 2016).

Antes do início do tratamento também é importante que o paciente consulte um médico dentista, uma vez que o tratamento pode afetar a saúde oral: para além de alterações no paladar e xerostomia, a radiação pode também causar cáries dentárias. Para o controlo da xerostomia o paciente deve beber água; evitar alimentos ácidos, picantes ou crocantes; evitar o consumo de álcool e tabaco e evitar a utilização de colutórios com álcool. Para prevenir cáries dentárias, para além da higiene oral diária, deve fazer aplicações de flúor (Chambers et al., 2005).

Prognóstico

O prognóstico depende do estado do HPV do tumor (ativo ou latente), do historial de tabagismo e do estadiamento tumoral (Benson et al., 2014).

Uma das características deste tipo de cancro é o bom prognóstico comparativamente com o carcinoma não relacionado com o papilomavírus humano, independentemente da idade e sexo do paciente, diferenciação do tumor, envolvimento nodular ou terapêutica optada (Marklund & Hammarstedt, 2010). Os mecanismos que levam a este melhor prognóstico ainda não são totalmente compreendidos (Nagel et al., 2013; Thavaraj et al., 2014). Os pacientes com carcinoma HPV-positivo têm melhor taxa de sobrevivência e menor risco de recorrência que os pacientes com carcinoma HPV-negativo (Syrjanen, 2010). Para além da baixa recorrência locoregional, há também uma incidência muito mais baixa de segundos tumores primários. A explicação para tal pode ser pela ausência de cancerização em campo. A cancerização em campo é definida como a presença de alterações genéticas no epitélio em torno dos tumores, a partir das quais podem surgir novos tumores (Rietbergen et al., 2014).

Embora raros, a recorrência locoregional e o surgimento de segundos tumores primários podem ocorrer. Rietbergen et al., (2014) sugeriram a hipótese da migração de células infetadas do local do tumor primário para outros locais. Contudo, os mecanismos exatos ainda são desconhecidos e mais investigação é necessária.

Metástases podem ocorrer à distância e surgir mais de dois anos após o tratamento inicial – ao contrário dos carcinomas HPV-negativo cujas metástases podem surgir num período até 2 anos – o que leva à necessidade de controlo apertado dos pacientes de

carcinoma HPV-positivo, no entanto, caso ocorram metástases, estas têm também melhor prognóstico que metástases de carcinomas HPV-negativo (Pytynia et al., 2014).

No caso de carcinomas HPV-positivo, os pacientes são mais jovens, não fumadores e não consumidores de álcool, o que pode também explicar a melhor resposta aos tratamentos e menos comorbilidades associadas (Benson et al., 2014; Marklund & Hammarstedt, 2010). Contudo, há que ter em atenção que pelo facto de serem jovens, estes vão ter de conviver durante vários anos com morbilidades (Marklund & Hammarstedt, 2010).

Apesar de os mecanismos não serem totalmente compreendidos, existem várias possíveis explicações, tais como o facto de o genoma do cancro HPV-positivo ser menos instável e/ou as células HPV-positivas sofrerem de hipoxia e poderem ser induzidas a apoptose mais facilmente; a hipótese de o tratamento melhorar a resposta imunitária local melhorando a erradicação do HPV e a regressão do tumor; e também o facto de os carcinomas HPV-positivo terem menos mutações em p53, ao contrário dos carcinomas HPV-negativo, mas não há evidência suficiente que suporte estas explicações (Hong et al., 2016; Syrjanen, 2010).

Curiosamente, os carcinomas HPV-positivos do colo do útero aparentam ter um pior prognóstico devido à sua insensibilidade às terapias (radioterapia e quimioterapia). Foi demonstrado que nestes casos a inativação das oncoproteínas E6 e E7 aumenta a sensibilidade dos mesmos ao tratamento, o que leva a concluir que a presença de HPV afeta negativamente o tratamento, o que contraria o fato de os carcinomas da cabeça e pescoço HPV-positivos terem melhor prognóstico do que os carcinomas da cabeça e pescoço HPV-negativos. A explicação deste contraste ainda é desconhecida, mas poderá ser devido às características inerentes às células HPV-positivas da cabeça e pescoço, que as podem tornar mais sensíveis ao tratamento e a um crescimento mais lento das células, ou uma melhor resposta por parte do sistema imunitário contra o vírus, ou até mesmo uma combinação dos fatores (Nagel et al., 2013).

O tabaco também afeta o prognóstico, sendo que os pacientes fumadores na altura do diagnóstico e aqueles que continuam a fumar durante o tratamento têm pior prognóstico. O risco de progressão ou morte aumenta com a exposição ao tabaco, quer em número de maços por ano ou número de anos de tabagismo (Gillison et al., 2012; Marcu, 2016).

O tabaco diminui a efetividade da radioterapia, podendo também piorar os efeitos secundários da radioterapia, como mucosite, hipoxia tecidual (Marcu, 2016).

Também há a possibilidade que carcinomas espinocelulares HPV-positivo também possam ter pior resposta à radioterapia caso haja co-infecção por HSV-1 (Rautava, Kuuskoski, Syrjanen, Grenman, & Syrjanen, 2012).

Apesar da menor prevalência de infeção por HPV em indivíduos de raça negra, estes apresentam uma menor taxa de sobrevivência em caso de carcinoma orofaríngeo HPV-positivo quando comparada com a taxa de sobrevivência de indivíduos de raça branca,

mesmo tendo tratamento similar. Contudo não foram encontradas diferenças entre taxas de sobrevivência em caso de carcinoma não-orofaríngeo HPV-positivo. A causa para estas diferenças ainda permanece desconhecida, apesar que a explicação para tal possa incluir diferenças nos fatores biológicos, como a imunidade do indivíduo e integração viral, e fatores socioeconômicos, como o acesso a cuidados de saúde (Settle et al., 2009).

Conclusão

Tendo em conta o número crescente de casos de carcinomas espinocelulares HPV-positivo e a mudança da epidemiologia do carcinoma espinocelular das VADS, o tema de cancro oral relacionado com o HPV torna-se cada vez mais relevante e de maior interesse científico.

Este sub-tipo de cancro é caracterizado pela sua prevalência em indivíduos de raça caucasiana, não fumadores, não consumidores de álcool, de idades mais jovens, com historial de múltiplos/as parceiros/as sexuais, estatuto socio-económico elevado e também de um melhor prognóstico.

Contudo é importante salientar que campanhas de sensibilização para cessação tabágica continuam a ser essenciais, pois mesmo o número de casos de cancro oral por tabaco terem vindo a decrescer, ainda continua a ter um grande impacto no número de casos diagnosticados.

Sabe-se, porém, que o tabaco afeta o prognóstico mesmo em caso de carcinoma HPV-positivo.

Há muito que ainda se desconhece ou não se compreende na totalidade, sendo importante que se continue a investigação sobre a história natural da doença, o que poderá permitir o desenvolvimento de métodos mais eficazes de deteção/rastreio, prevenção e tratamento, e consequentemente a criação de protocolos.

De modo a compreender este sub-tipo de carcinomas das VADS, é essencial que se elimine as inconsistências na sua investigação e que sejam criados “standarts” quanto aos critérios de seleção de indivíduos, método de deteção e classificação das localizações anatómicas – uma vez que estas podem apresentar diferentes características clínicas – e que se caracterize os comportamentos sexuais.

Sendo o HPV transmitido sexualmente, é indispensável que haja medidas de prevenção primária. A educação sexual é importante de modo a educar a população de que o HPV também é uma DST, qual é o seu modo de transmissão e como é possível ser prevenida, mas também que esta tem potencial para desenvolver não só cancro do colo do útero, mas também em outras localizações, como a orofaringe.

A incidência maior deste tipo de carcinoma é em indivíduos mais jovens e devido ao seu bom prognóstico há também uma grande taxa de sobrevivência. Estes terão que viver com comorbilidades prolongadas e com necessidade de controlos de rotina durante vários anos.

É igualmente importante que haja o desenvolvimento de tratamentos minimamente invasivos, mas igualmente eficazes e com efeitos adversos e toxicidade a longo prazo

reduzidos, de modo a melhorar a qualidade de vida destes pacientes pós-tratamento, uma vez que, possivelmente, ainda irão ter muitos anos de vida e estes terem de voltar ao meio profissional e convívio social após o tratamento.

A minimização dos efeitos secundários e morbilidades através de novas e melhores técnicas e a aposta na prevenção da infeção por HPV também iriam fazer com que os custos que o pós-tratamento acarretam sejam menores e que a qualidade de vida dos pacientes seja preservada o mais possível. Até lá os sistemas de saúde terão de estar preparados para lidar com o desafio de uma população oncológica durante vários anos.

Ainda em termos de tratamento, seria também importante de debruçar sobre a diferenciação de tratamento entre carcinomas HPV-positivo e carcinomas HPV-negativo, mas tendo em conta não só o estadiamento do tumor, mas também tendo em conta a localização anatómica.

Para além do mais, os carcinomas HPV-positivo acarretam outro tipo de problemáticas, como o estigma social pelo fator sexual associado aos carcinomas induzidos por HPV. Isto não só afeta o paciente como também o/a seu/sua parceiro/a, sendo essencial que haja apoio tanto ao paciente como ao/à seu/sua parceiro/a.

Os estudos têm vindo a constatar uma mudança de comportamentos sexuais ao longo dos anos, havendo um aumento de números de parceiros sexuais, o que tem levado a maior incidência de infeção por HPV, o que pode também ser atribuído ao facto de que hoje em dia existam aplicativos de encontros amorosos, sendo pertinente o um investimento maior na prevenção primária e secundária.

Apesar de já existir vacinas profiláticas, apenas parte da população é abrangida. Em Portugal, apenas raparigas nascidas a partir do ano de 1992 foram incluídas no plano nacional de vacinação, sendo que há uma grande parte da camada jovem que não foi vacinada que estão em risco de virem a desenvolver lesões devido ao HPV.

Há que também analisar os benefícios de abranger também a população masculina no plano nacional de vacinação, uma vez que são os homens os mais afetados por infeção oral por HPV e também carcinoma HPV-positivo, e uma vez que este tipo de carcinoma é potencialmente possível de prevenir com vacinação profilática contra HPV. Há que investigar mais sobre esta hipótese de modo a que se possa implementar a vacinação universal e que se possa beneficiar o maior número de indivíduos.

Porém a vacinação universal contra o HPV apresenta diversos desafios em termos económicos, científicos e políticos.

Atualmente, os profissionais de saúde devem então ter conhecimentos sobre as características e fatores de risco tanto de cancro HPV-negativo como HPV-positivo.

Conclusão

Deverão ter um papel preponderante na educação dos seus pacientes, no aconselhamento à cessação tabágica e também quanto ao papel do HPV no desenvolvimento de carcinomas das vias aerodigestivas superiores, mas também na examinação e palpação de rotina das estruturas anatómicas.

Bibliografia

Alam, M. J., & Rahman, M. F. (2016). Herd immunity: a brief review. *Mymensingh Medical Journal*, 25(2), 392-395.

American Cancer Society (2015). *Global Cancer - Facts and Figures*. Acedido a 25 de Maio de 2016. Retirado de : <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-044738.pdf>

Beachler, D. C., & D'Souza, G. (2013). Oral HPV infection and head and neck cancers in HIV-related individuals. *Current Opinion in Oncology*, 25(5), 503-510. doi: 10.1097/CCO.0b013e32836242b4.

Benson, E., Li, R., Eisele, D., & Fakhry, C. (2014). The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncology*, 50(6), 565-574. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.09.008>

Brouwer, A. F., Elsenberg, M. C., Carey, T. E., & Meza, R., (2015). Trends in HPV cervical and seroprevalence and associations between oral and genital infection and serum antibodies in NHANES 2003-2012. *BMC Infectious Diseases*, 15(575), 1-12. doi: 10.1186/s12879-015-1314-0

Budach, V. (2010). TPF sequential therapy: when and for whom? *The Oncologist*, 15(3), 13-18. doi: 10.1634/theoncologist.2010-S3-13

Castle, P. E., & Maza, M. (2016). Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future. *Epidemiology and Infection*, 144(3), 449-468. doi: 10.1017/S0950268815002198.

Chambers, M., S., Day, T. A., Lewin, J. S., Lydiatt, W. M., Murphy, B., Peterson, D. E., ... Rosenthal, D. I. (2005). A Treatment Approach to Treating Head and Neck Cancer. *Cancer Care Connect*. Acedido a 23 de Março de 2016. Retirado de: http://www.cancercare.org/pdf/booklets/ccc_head_neck.pdf

Chattopadhyay, A., Weatherspoon, D., & Pinto, A. (2015). Human papillomavirus and oral cancer: a primer for dental public health professionals. *Community Dental Health*, 32, 117-128. doi:10.1922/CDH_3460Chattopadhyay12

Chaturvedi, A. K., Anderson, W. F., Lortet-Tieulent, J., Curado, M. P., Ferlay, J., Franceschi, S., ... Gillison, M. L. (2013). Worldwide trends of incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *Journal of Clinical Oncology*, 36, 4550-4559. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3870

Chaturvedi, A. K., Engels, E. A., Pfeiffer, R. M., Hernandez, B. Y., Xiao, W., Kim, E., ... Gillison, M. L. (2011). Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, 29(32), 4294-4301. doi: 10.1200/JCO.2011.36.4596

Chow, E. P., Machalek, D. A., Tabrizi, S. N., Danielewski, J. A., Fehler, G., Bradshaw, C. S., ... Fairley, C. K. (2016). Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study. *Lancet Infectious Diseases*. Advanced online publication. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30116-5.

Chung, C. H., Bagheri, A., & D'Souza, G. (2014). Epidemiology of oral human papillomavirus infection. *Oral Oncology*, 50, 364-369. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.09.003>

Cutts, F. T., Franceschi, S., Goldie, S., Castellsague, X., de Sanjose, S., Garnett, G., ... Markowitz, L. (2007). Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bulletin of the World Health Organization*, 85(9), 649-732.

D'Souza, G., Agrawal, Y., Halpern, J., Bodison, S., & Gillison, M. L. (2009). Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *Journal of Infectious Diseases*, 199(9), 1263-1269. doi: 10.1086/597755.

D'Souza, G., Kluz, N., Wentz, A., Youngfellow, R. M., Griffioen, A., Stammer, E., ... Gillison, M. L. (2014). Oral human papillomavirus (HPV) infection among unvaccinated high-risk young adults. *Cancers*, 6, 1691-1704. doi: 10.3390/cancers6031691

Dahlstrom, K. R., Bell, D., Hanby, D., Li, G., Wang, L. E., Wei, Q., ... Sturgis, E. M. (2015). Socioeconomic characteristics of patients with oropharyngeal carcinoma according to tumor HPV status, patient smoking status, and sexual behavior. *Oral Oncology*, 51(9), 832-838. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.06.005.

Daley, E., Dodd, V., DeBate, R., Vamos, C., Wheldon, C., Kline, N., ... Driscoll, A. (2014). Prevention of HPV-related oral cancer: assessing dentists' readiness. *Public Health*, 128(3), 231-238. doi: 10.1016/j.puhe.2013.12.002.

Direção-Geral da Saúde (2012). *Programa Nacional de Vacinação 2012*. (040/2011) Acedido a 23 de Março de 2016. Retirado de: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0402011-de-21122011-atualizada-a-26012012-jpg.aspx>

Direção-Geral da Saúde (2014). *Programa Nacional de Vacinação – Alteração do esquema da vacina contra infeções por vírus do Papiloma humano (HPV)*. Acedido a 23 de Março de 2016. Retirado de: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0162014-de-29092014.aspx>

Direção-Geral da Saúde (2016). *Portugal - Doenças Oncológicas em números - 2015*. ISSN: 2183-0681. Acedido a 25 de Maio de 2016. Retirado de: http://www.apah.pt/media/publicacoes_tecnicas_sector_saude_2/Doencas_Oncologicas.pdf

Doorbar, J. (2005). The papillomavirus life cycle. *Journal of Clinical Virology*, 32S, S7-S15. doi: 10.1016/j.jcv.2004.12.006

Edelstein, Z. R., Schwartz, S. M., Hawes, S., Hughes, J. P., Feng, Q., Stern, M. E., ... Koutsky, L. A. (2012). Rates and determinants of oral human papillomavirus (HPV) infection in young men. *Sexual Transmitted Diseases*, 39(11), 860-867. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318269d098.

Enomoto, L. M., Bann, D. V., Hollenbeak, C. S., & Goldenberg, D. (2016). Trends in the incidence of oropharyngeal cancers in the United States. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 154(6), 1034-1340. doi: 10.1177/0194599816633690

Fakhry, C., D'Souza, G. (2013). Discussing the diagnosis of HPV-OSCC: common questions and answers. *Oral Oncology*, 49(9), 863-871. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.06.002.

Fakhry, C., Psyrris, A., & Chaturvedi, A. (2014). HPV and head and neck cancers: state-of-the-science. *Oral Oncology*, 50, 353-355. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.03.010>

Gillison, M. L., Broutian, T., Pickard, R. K. L., Tong, Z., Xiao, W., Kahle, L., ... Chaturvedi, A. K. (2012) Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *The Journal of the American Medical Association*, 307(7), 693-703. doi: 10.1001/jama.2012.101.

Gillison, M. L., Chaturvedi, A. K., & Lowy, D. R. (2008). HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *American Cancer Society*. doi: 10.1002/cncr.23764

Gillison, M. L., D'Souza, G., Westra, W., Sugar, E., Xiao, W., Begum, S., & Viscidi, R. (2008). Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 100, 407-420. doi: 10.1093/jnci/djn025

Gillison, M. L., Zhang, Q., Jordan, R., Xiao, W., Westra, W. H., Trotti, A., ... Ang, K. K. (2012). Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 30(17), 2102-2111. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4099

Gooi, Z., Chan, J. Y., & Fakhry, C. (2016). The epidemiology of the human papillomavirus related to oropharyngeal head and neck cancer. *Laryngoscope*, 126(4), 894-900. doi: 10.1002/lary.25767.

Goon, P. K. C., Stanley, M. A., Ebmeyer, J., Steinstrasser, L., Upile, T., Jerjes, W., ... Sudhoff, H. H. (2009). HPV & head and neck cancer: a descriptive update. *Head & Neck Oncology*, 1(36). doi:10.1186/1758-3284-1-36

- Herrero, R., Castellsagué, X., Pawlita, M., Lissowska, J., Kee, F., Balaram, P., ... Franceschi, S. (2003). Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for research on cancer multicenter study. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(23), 1772-1783. doi: 10.1093/jnci/djg107
- Herrero, R., González, P., & Markowitz, L. E. (2015). Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation. *The Lancet Oncology*, 16, e206-e216.
- Herrero, R., Quint, W., Hildesheim, A., Gonzalez, P., Struijk, L., Katki, H. A., ... Kreimer, A. R. (2013). Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLOS One*, 8(7), e68329. doi: 10.1371/journal.pone.0068329
- Hong, A., Zhang, X., Jones, D., Veillard, A. S., Zhang, M., Martin, A., ... Rose, B. (2016). Relationships between p53 mutation, HPV status and outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*, 118(2), 342-349. doi: 10.1016/j.radonc.2016.02.009.
- HPV Action (2013, Novembro). *It's time to vaccinate boys too. The case for gender-neutral HPV vaccination*. Acedido a 23 de Março de 2016. Retirado de: http://www.hpvaction.org/uploads/1/7/8/5/17850843/hpv_action.case_for_action.pdf
- International Agency for Research on Cancer (2012). *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. Acedido a 25 de Maio de 2016. Retirado de: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
- Kaminagakura, E., Villa, L. L., Andreoli, M. A., Sobrinho, J. S., Vartanian, J. G., Soares, F. A., ... Kowalski, L. P. (2012). High-risk human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma of young patients. *International Journal of Cancer*, 130, 1726-1732.
- Kero, K., Rautava, J., Louvanto, K., Syrjanen, K., Grenman, S., & Syrjanen, S. (2016). Genotype-specific concordance of oral and genital human papillomavirus infections among marital couples is low. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 35(4), 697-704. doi: 10.1007/s10096-016-2589-9
- Kero, K., Rautava, J., Syrjanen, K., Willberg, J., Grenman, S., & Syrjanen, S. (2014). Smoking increases oral HPV persistence among men: 7-year follow-up study. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 33, 123-133. doi: 10.1007/s10096-013-1938-1
- King, T., Agulnik, M., (2010). Head and neck cancer: changing epidemiology and public health implications. *Oncology Journal*, 24(10), 915-919.

Kreimer, A. R. (2014). Prospects for prevention of HPV-driven oropharynx cancer. *Oral Oncology*, 50(6), 555-559. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.06.007>

Kreimer, A., Campbell, C. M. P., Lin, H., Fulp, W., Papenfuss, M. R., Abrahamsen, M., ... Giuliano, A. R. (2013). Incidence and clearance of oral human papillomavirus infection in men: the HIM cohort study. *The Lancet*, 382(9895), 877-887. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62342-2.

Kumar, S., & Biswas, M. (2015). HPV vaccine: current status and future directions. *Medical Journal Armed Forces India*, 71, 171-177. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mjafi.2015.02.006>

Lajer, C. B., & von Buchwald, C. (2010) The role of human papillomavirus in head and neck cancer. *Acta Pathologica Microbiologica Et Immunologica Scandinavica*, 118, 510-519. doi: 10.1111/j.1600-0463.2010.02624.x

Lee, S. H., Lee, C. R., Rigas, N. K., Kim, R. H., Kang, M. K., Park, N. H., & Shin, K. H. (2015). Human papillomavirus 16 (HPV16) enhances tumor growth and cancer stemness of HPV-negative oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma cells via miR-181 regulation. *Papillomavirus Research*, 1, 116-125. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2015.08.001>

Leemans, C. R., Braakhuis, B. J. M., & Brakenhoff, R. H. (2011). The molecular biology of head and neck cancer. *Nature Reviews Cancer*, 11, 9-22. doi: 10.1038/nrc2982

Lingen, M. W., Xiao, W., Schmitt, A., Jiang, B., Pickard, R., Kreinbrink, P., ... Gillison, M. L. (2013). Low etiologic fraction for high-risk human papillomavirus in oral cavity squamous cell carcinomas. *Oral Oncology*, 49, 1-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.07.002>

Lima, M. A. P., Silva, C. G. L., Rabenhorst, S. H. B. (2014). Association between human papillomavirus (HPV) and the oral squamous cell carcinomas: a systematic review. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 50(1), 75-84.

Louvanto, K., Rautava, J., Syrjanen, K., Grénman, S., & Syrjanen, S. (2014). The clearance of oral high-risk human papillomavirus infection is impaired by long-term persistence of cervical human papillomavirus infection. *Clinical Microbiology and Infection*, 20, 1167-1172. doi: 10.1111/1469-0691.12700

Marcu, L. G. (2016). Future treatment directions for HPV-associated head and neck cancer based on radiobiological rationale and current clinical evidence. *Oncology/Hematology*. Advanced online publication. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.05.002>

- Marklund, L., & Hammarstedt, L. (2011). Impact of HPV in Oropharyngeal cancer. *Journal of Oncology*. 2011, 509036. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/509036>.
- Martín-Hernán, F., Sánchez-Hernández, J. G., Cano, J., Campo, J., & del Romero, J. (2013). Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission. *Medicina Oral Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 18(3), e439-e444. doi: 10.4317/medoral.18419
- Marur, S., D'Souza, G., Westra, W. H., & Forastiere, A. A. (2010). HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncology*, 11, 781-789. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70017-6
- Mascolo, M., Siano, M., Ilardi, G., Russo, D., Merolla, F., De Rosa, G., & Staibano, S. (2012). Epigenetic dysregulation in oral cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 13, 2331-2353. doi:10.3390/ijms13022331
- Mathur, S., Conway, D. I., Worlledge-Andrew, H., Macpherson, L. M. D., & Ross, A. J. (2015). Assessment and prevention of behavioural and social risk factors associated with oral cancer: protocol for a systematic review of clinical guidelines and systematic reviews to inform primary care dental professionals. *Systematic Reviews Journal*, 4(184). doi: 10.1186/s13643-015-0169-1.
- Mehanna, H., Beech, T., Nicholson, T., El-Hariry, I., McConkey, C., Paleri, V., & Roberts, S. (2013). Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer-systematic and meta-analysis of trends by time and region, *Head & Neck*, 35(5), 747-755. doi: 10.1002/hed.22015
- Mehanna, H., Franklin, N., Compton, N., Robinson, M., Powell, N., Biswas-Baldwin, N., ... Woodman, C. (2016). Geographic variation in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer: data from four multinational randomized trials. *Head & Neck*, 38(1), E1863-E1869. doi: 10.1002/hed.24336
- Mirghani, H., Amen, F., Moreau, F., & St-Guily, J.L. (2015). Do high-risk human papillomaviruses cause oral cavity squamous cell carcinoma? *Oral Oncology*, 51, 229-236. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.11.011>
- Nagel, R., Kemp, S. R. M., Buijze, M., Jacobs, G., Braakhuis, B. J. M., & Brakenhoff, R. H. (2013). Treatment response of HPV-positive and HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma cell lines. *Oral Oncology*, 49, 560-566. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.03.446>
- Oliveira, M. C., Soares, R. C., Pinto, L. P., & Costa, A. L. L. (2003). HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 69(4), 553-559.
- Orbak, R., Bayraktar, C., Kavrut, F., & Gundogdu, C. (2005). Poor oral hygiene and dental trauma as the precipitating factors of squamous cell carcinoma. *Oral Oncology Extra*, 41, 109-113. doi: 10.1016/j.ooe.2005.02.006

Orosco, R. K., Kedarisetty, S., Hecht, A. S., Chang, D. C., Coffey, C. S., & Weissbrod, P. A. (2016). Predictors of high-risk and low-risk oral HPV infection in the United States. *Laryngoscope*, 126(6), 1365-1372. doi: 10.1002/lary.25822.

Pytynia, K. B., Dahlstrom, K. R., Sturgis, E. M. (2014). Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncology*, 50, 380-386. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.12.019>

Rampias, T., Sasaki, C., & Psyrri, A. (2014). Molecular mechanisms of HPV induced carcinogenesis in head and neck. *Oral Oncology*, 50, 356-363. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.07.011>

Ramqvist, T., & Dalianis, T. (2010). Oropharyngeal cancer epidemic and human papillomavirus. *Emerging Infectious Diseases Journal*, 16(11), 1671-1677.

Ragin, C. C. R., Modugno, F., & Gollin, S. M. (2007). The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. *Journal of Dental Research*, 86(2), 104-114.

Rautava, J., Kuuskoski, J., Syrjanen, K., Grenman, R., & Syrjanen, S. (2012). HPV genotypes and their prognostic significance in head and neck squamous cell carcinomas. *Journal of Clinical Virology*, 53(2), 116-120. doi: 10.1016/j.jcv.2011.11.005.

Rautava, J., & Syrjanen, S. (2012). Biology of human papillomavirus infections in head and neck carcinogenesis. *Head and Neck Pathology*, 6, S3-S15. doi: 10.1007/s12105-012-0367-2

Reis, H. L. B., Oliveira, S. P., Camisasca, D. R., Pessoa, J. B., Queiroz, A. B. A., Passos, M. R. L., ... Filho, A. C. (2014). Oral HPV related diseases: a review and an update. doi: 10.5772/57574

Rettig, E., Kiess, A. P., & Fakhry, C. (2015). The role of sexual behavior in head and neck cancer: implications for prevention and therapy. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 15(1), 35-49. doi: 10.1586/14737140.2015.957189.

Rietbergen, M. M., Braakhuis, B. J. M., Moukhtari, N., Bloemena, E., Brink, A., Die, D., ... Leemans, R. (2014). No evidence for active human papillomavirus (HPV) in fields surrounding HPV-positive oropharyngeal tumors. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 43, 137-142. doi: 10.1111/jop.12123

Rintala, M. A. M., Grénman, S. E., Puranen, M. H., Isolauri, E., Ekblad, U., Kero, P. O., & Syrjanen, S. M. (2005). Transmission of high-risk human papillomavirus (HPV) between parents and infant: a prospective study of HPV in families in Finland. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(1), 376-381. doi: 10.1128/JCM.43.1.376-381.2005

Saulle, R., Semyonov, L., Mannocci, A., Careri, A., Saburri, F., Ottolenghi, L., ... La Torre, G. (2015). Human papillomavirus and cancerous diseases of the head and neck: a

systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, 21, 417-431. doi: 10.1111/odi.12269

Semple, C., Parahoo, K., Norman, A., McCaughan, E., Humphris, G., & Mills, M. (2013). Psychosocial interventions for patients with head and neck cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7, CD009441. doi: 10.1002/14651858.CD009441.pub2.

Semple, C. J., Sullivan, K., Dunwoody, L., & Kernohan, W. G. (2004). Psychosocial interventions for patients with head and neck cancer. *Cancer Nursing*, 27(6), 434-441.

Settle, K., Posner, M. R., Schumaker, L. M., Tan, M., Suntharalingam, M., Goloubeva, O., ... Cullen, K. J. (2009). Racial survival disparity in head and neck cancer results from low prevalence of human papillomavirus infection in black oropharyngeal cancer patients. *Cancer Prevention Research*, 2(9), OF1-OF6. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-09-0149

Syrjanen, S. (2010). The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers. *Annals of Oncology*, 21 (7), vii243-vii245. doi: 10.1093/annonc/mdq454

Syrjanen, S., & Syrjanen, K. (2008). The history of papillomavirus research. *Central European Journal of Public Health*, 16, S7-S13.

Takes, R. P., Wierzbicka, M., D'Souza, G., Jackowska, J., Silver, C. E., Rodrigo, J. P., ... Ferlito, A. (2015). HPV vaccination to prevent oropharyngeal carcinoma: what can be learned from anogenital vaccination programs? *Oral Oncology*, 51(12), 1057-1060. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.10.011

Thavaraj, S., Stokes, A., Mazuno, K., Henley-Smith, R., Suh, Y., Paleri, V., ... Robinson, M. (2014). Patients with HPV-related tonsil squamous cell carcinoma rarely harbor oncogenic HPV infection at other pharyngeal sites. *Oral Oncology*, 50, 241-246. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.12.012>

Uken, R. B., Brummer, O., von Schubert-Bayer, C., Brodegger, T., & Teudt, I. U. (2016). Oral HPV prevalence in women positive for cervical HPV infection and their sexual partners: a german screening study. *European Archives of Otorhinolaryngology*, 273(7), 1933-1942. doi: 10.1007/s00405-016-3953-1

Varkey, P., Liu, Y. T., & Tan, N. C. (2010). Multidisciplinary treatment of head and neck cancer. *Seminars in Plastic Surgery*, 24(3), 331-334. doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1263075>.

Venezuela, R. F., Talavera, A., Frutos, M. C., Kiguen, A. X., Monetti, M. S., Sollazo, M., ... Cuffin, C. G. (2013) Human papillomavirus (HPV) in oral cavity lesions: comparison with other oral cancer risk factors. *Journal of Microbiology Research*, 3(6), 228-233. doi: 10.5923/j.microbiology.20130306.06

Westra, W. H. (2014). Detection of human papillomavirus (HPV) in clinical samples: evolving methods and strategies for the accurate determination of HPV status of head and neck carcinomas. *Oral Oncology*, 50(9), 771-779. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.05.004.

Yahia, M. B. H., Jouin-Bortolotti, A., & Dervaux, B. (2015). Extending the human papillomavirus vaccination programme to include males in high-income countries: a systematic review of the cost-effectiveness studies. *Clinical Drug Investigation*, 35, 471-485. doi: 10.1007/s40261-015-0308-4

Yom, S. S., Ganti, A. K., & Dietz, A. (2016). What's new in head and neck cancer: key findings in 2015-2016 from ECCO/ESMO, ASTRO, and the multidisciplinary head and neck cancer symposium. *2016 ASCO Educational Book*, 176-183.

Yuan, C. H., Filippova, M., Krstenansky, J. L., & Duerksen-Hughes, P. J. (2016). Flavonol and imidazole derivatives block HPV16 E6 activities and reactivate apoptotic pathways in HPV⁺ cells. *Cell Death and Disease*, 7, 2060. doi: 10.1038/cddis.2015.391

Zeitlin, R., Nguyen, H. P., Rafferty, D., & Tying, S. (2015). Advancements in the management of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Medicine*, 4, 822-831. doi: 10.3390/jcm4050822